Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

INTER MED

COLLECTION DIRIGÉE PAR OLIVIER BLÉTRY

IMMUNOLOGIE

Guy GOROCHOV
Thomas PAPO

doin

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

INTER MED

COLLECTION DIRIGÉE PAR OLIVIER BLÉTRY

Immunologie

Guy GOROCHOV
Thomas PAPO

doin éditeurs - paris

This one
E6X5-K9Y-SWAY

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

INTER MED

COLLECTION DIRIGÉE PAR OLIVIER BLÉTRY

Dans la même collection

Cardiologie, tomes 1 et 2,
François Guérin
Maladie des vaisseaux,
Joseph Emmerich
Gastroentérologie, tomes 1 et 2,
Jean-Marc Debonne, Jean-Paul Bernard
Hématologie,
Michel Leporrier
Urologie,
Bertrand Guillonneau, Guy Vallancien
Pédiatrie, tomes 1 et 2,
Michel Odièvre
Maladies infectieuses, tomes 1 et 2,
Christian Perronne
Endocrinologie,
Philippe Chanson, Jacques Young
Ophtalmologie,
Gilles Chaine

DOIN
GROUPE LIAISONS SA
1, avenue Edouard Belin
BP 158
92856 Rueil-Malmaison cedex

© Groupe Liaisons S.A. 2000

ISBN 2-7040-1080-3

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (loi du 11 mars 1957 – art. 40 et 41 et Code pénal art. 425).

Toutefois, des photocopies peuvent être réalisées avec l'autorisation de l'éditeur. Celle-ci pourra être obtenue auprès du Centre français du copyright, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 PARIS, auquel l'éditeur a donné mandat pour le représenter auprès des utilisateurs.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Sous la direction de :

Guy Gorochov
Maître de conférence des Universités,
Praticien hospitalier,
Service d'immunologie,
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Thomas Papo
Professeur des Universités,
Service de médecine interne,
Hôpital Bichat, Paris

Avec la collaboration de :

Zahir Amoura
Praticien hospitalo-universitaire,
Service de médecine interne,
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Pierre Aucouturier
Professeur des Universités,
Laboratoire d'immunologie clinique,
Inserm U25,
Hôpital Necker, Paris

Pierre-André Bécherel
Chef de clinique,
Service de médecine interne,
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Agnès Buzyn-Lévy
Praticien hospitalier,
Service d'hématologie,
Hôpital Necker, Paris

Patrice Cacoub
Professeur des Universités,
Service de médecine interne,
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Patrick Chérin
Professeur des Universités,
Service de médecine interne,
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Olivier Chosidow
Professeur des Universités,
Service de médecine interne,
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Danièle Dubois-Laforgue
Praticien hospitalier,
Service d'immunologie,
Hôpital Necker, Paris

Bruno Eymard
Professeur des Universités,
Service de neurologie,
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Thierry Généreau
Chef de clinique,
Service de médecine interne,
Hôpital Saint-Antoine, Paris

Fabienne Hadida
Chercheur post-doctoral,
Laboratoire d'immunologie,
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Thomas Hanslik
Praticien hospitalier,
Service de médecine interne,
Hôpital Ambroise Paré, Paris

Olivier Hermine
Professeur des Universités,
Service d'hématologie,
Hôpital Necker, Paris

Bénédicte Lebrun-Vignes
Chef de clinique,
Service de dermatologie,
Hôpital Bichat, Paris

Laurence Le Cleach
Attachée,
Unité de dermatologie,
Hôpital Tenon, Paris

Du Le Thi Huong
Praticien hospitalier,
Service de médecine interne,
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Thierry Maisonobe
Praticien hospitalier,
Service de neurologie,
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Xavier Mariette
Professeur des Universités,
Service de rhumatologie,
Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Béatrice Mougenot
Praticien hospitalier,
Service de néphrologie,
Hôpital Tenon, Paris

Lucile Musset
Praticien hospitalier,
Service d'immunochimie,
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Jean-Charles Piette
Professeur des Universités,
Service de médecine interne,
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Bernard Piqueras
Assistant,
Service d'immunologie,
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Jean-Louis Preud'homme
Professeur des Universités,
Laboratoire d'immunopathologie,
Hôpital La Miléterie, Poitiers

Patrice Rodien
Praticien hospitalier,
Service d'endocrinologie,
CHU d'Angers, Angers

Pierre Ronco
Professeur des Universités,
Service de néphrologie,
Hôpital Tenon, Paris

Jérôme Rossert
Professeur des Universités,
Service de néphrologie,
Hôpital Tenon, Paris

Jean Sibilia
Professeur des Universités,
Service de rhumatologie,
Hôpital de Haute-Pierre, Strasbourg

Eric Tartour
Maître de conférence des Universités,
Praticien hospitalier,
Service d'immunologie,
Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris

José Timsit
Professeur des Universités,
Service d'immunologie,
Hôpital Necker, Paris

Jean-Pierre Venetz
Ancien chef de clinique assistant,
Division de néphrologie,
Hôpital Bugnon, Lausanne

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Préface

A ces débuts, l'immunologie ressemble à une philosophie élémentaire. Le concept d'altérité prend une place primordiale : comment différencier le soi du non-soi ? Il y a une tendance certaine à apporter des réponses théoriques aux questions posées et à produire des modèles complexes, voire chaotiques. L'apparition de la biologie moléculaire a permis une décomposition efficace des phénomènes, tout en retirant à l'immunologie une partie de sa séduisante spécificité « intellectuelle ». C'est donc volontairement, à l'ère de l'*evidence-based medicine*, que nous nous sommes attachés à présenter les faits établis en immunologie fondamentale, en les articulant secondairement avec les maladies rencontrées en immunologie clinique : le système fonctionne trop (lymphoprolifération), pas assez (déficit immunitaire) ou mal (auto-immunité).

Certains chapitres (anémie hémolytique ou purpura thrombopénique auto-immun, asthme, hépatites auto-immunes, maladie cœliaque, polyarthrite rhumatoïde...) ne figurent pas dans ce livre, afin d'éviter les redondances avec les autres ouvrages de la collection. Au contraire, pour quelques spécialités (endocrinologie, dermatologie), la physiopathologie a été volontairement hypertrophiée pour insister, dans la description de certaines pathologies, sur les données spécifiquement immunologiques. Par ailleurs, tout en considérant et en couvrant le programme du concours de DES, les auteurs ont approfondi certains thèmes, qu'il s'agisse de maladies rares mais exemplaires ou mises en exergue par l'actualité. Ce débordement « extrascolaire » devrait permettre aux internes du DES d'étendre leurs connaissances en immunopathologie.

Guy Gorochov,
Thomas Papo

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Liste des abréviations

AA : acide aminé
AcM : anticorps monoclonal
ADCC : cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps
ADN : acide désoxyribonucléique
Ag : antigène
ARNm : acide ribonucléique messager
ARN : acide ribonucléique
BCR : récepteur pour l'antigène de cellules B
C : segment constant
CD : classe *(cluster)* de différenciation
CDR : région déterminant la complémentarité à l'antigène
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CMV : cytomégalovirus
CPA : cellules présentatrices de l'antigène
D, J : segment de diversité, de jonction
EBV : virus d'Esptein-Barr
ELISA : *enzyme-linked immunosorbent assay*
gp : glycoprotéine
Ig : immunoglobuline
IL : interleukine (cytokine)
ITAM : *immunoreceptor tyrosine-based activation motif*
PCR : réaction de polymérisation en chaîne
RFc : récepteur de Fc
Sida : syndrome d'immunodéficience acquise
Tc : T cytotoxique (CTL : *cytotoxic T lymphocyte*)
TCR : récepteur pour l'antigène des cellules T
Th : T auxiliaire
V : segment variable
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Table des matières

PARTIE I
Immunologie générale 1

Chapitre 1
Généralités sur la réponse immunitaire 3

I Composants du système immunitaire 3
A Leucocytes 3
B Récepteurs 5
C Organes 5

II Méthodes d'analyse de la réponse immunitaire 9
A Analyse des réponses B 9
B Analyse de la réponse T 10
C Analyse des autres types cellulaires 12

Chapitre 2
Immunité humorale adaptative : lymphocytes B, immunoglobulines 15

I Structure des immunoglobulines 15

II Isotypes ou classes d'anticorps 17
A Isotypes des chaînes lourdes 17
B Isotypes des chaînes légères 17

III Principales caractéristiques biochimiques 17
A IgG 19
B IgM 19
C IgA 20
D IgD 20
E IgE 21

IV Fonctions biologiques des anticorps 21
A Fonctions effectrices 21
B Fonctions anticorps 22

V Génétique et origine de la diversité des anticorps 24
A Bases génétiques 25
B Commutation de classe ou *switch* 27
C Origine de la diversité idiotypique des Ig 28

VI Diagnostic de clonalité 29

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 3
Cellules T et immunité cellulaire 31

I Structure du récepteur T pour l'antigène (TCR) 31
A TCR αβ 31
B Complexe CD3/TCR 31
C Corécepteurs 33
D TCR γδ 33

II Origine de la diversité des TCR 33

III Ligands du TCR 34
A Restriction de la reconnaissance du TCR αβ par le CMH 34
B Superantigènes 35
C Ligands des TCR γδ 35

IV Cellules T et coopération cellulaire 36
A Différentes sous-populations lymphocytaires 36
B Activation du lymphocyte T par l'antigène et un deuxième signal de costimulation 37
C Concept de déficit de l'immunité cellulaire 38

Chapitre 4
Complexe majeur d'histocompatibilité 41

I Organisation génétique 41
A Structure du locus HLA 41
B Polymorphisme du système HLA 42
C Transmission 43

II Structure et expression de produits de classe I et de classe II du CMH 43
A HLA de classe I 43
B HLA de classe II 45
C Interaction entre TCR et HLA 45

III Fonctions biologiques 46
A Présentation de peptides cytosoliques par le CMH 1 aux cellules T CD8+ 46
B Présentation de peptides d'origine extracellulaire par le CMH 2 au lymphocyte T CD4+ 47
C Rôle du CMH dans la sélection thymique 49
D Rôle protecteur des molécules CMH 1 contre la lyse par les cellules NK 49

IV Greffe et typage HLA 50

Chapitre 5
Cytokines 53

I Classification 53
A Récepteurs de cytokines 53
B Notion de signaux de transduction induits par les cytokines 56

II Propriétés communes des cytokines 56

III Principales activités biologiques des cytokines 58
A Polarisation T_H1 et T_H2 de la réponse immune 58
B Cytokines et inflammation 58

IV Régulation de la production ou de l'activité des cytokines 60
A Modulation de l'action des cytokines par des ligands extracellulaires 60
B Cytokines aux potentialités anti-inflammatoires 61

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

C Balance T_H1-T_H2 61
D Régulation hormonale 62

V Cytokines et pathologie 62
A Déséquilibre T_H1/T_H2 62
B Cytokines et maladies lymphoprolifératives 62
C Déficits immunitaires associés à un défaut de signalisation via les récepteurs de cytokines 62

VI Dosages des cytokines 63

VII Applications thérapeutiques des cytokines et anti-cytokines 64
A Cancérologie 64
B Maladies infectieuses 64
C Maladies auto-immunes 64

Chapitre 6
Complément 67

I Cascade du complément 67
A Voie classique 67
B Voie alterne 68
C Voie terminale 70

II Récepteurs du complément 70
A CR1 (CD35) 70
B CR3 (CD11b/CD18) 71
C CR4 (CD11c/CD18) 71
D CR2 (CD21) 71

III Fonctions du complément 71

IV Explorations du complément 71
A Dosage du CH50 71
B Dosage des facteurs 72
C Interprétation 72

Chapitre 7
Tolérance immunitaire et auto-immunité 75

I Moyens d'études expérimentaux 75

II Rôle du thymus dans l'induction de la tolérance aux auto-antigènes : sélections positive et négative des cellules T 75

III Induction périphérique de la tolérance aux antigènes du soi 76
A Ignorance de l'antigène 76
B Anergie 77
C Mort cellulaire 77
D Suppression par modification de l'équilibre T_H1-T_H2 78

IV Tolérance B 78

V Moyens d'induction de la tolérance *in vivo* 79
A Chimérisme 79
B Utilisation d'anticorps anti-CD4 ou anti-CD8 79
C Administration d'antigènes solubles 79
D Administration orale de l'antigène 79

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

E Anticorps anti-idiotypiques 80
F Persistance de la tolérance *in vivo* 80
G Nouvelles voies de recherche 80

Chapitre 8
Hypersensibilités spécifiques d'antigènes 81

I Introduction générale et définitions 81

II Hypersensibilité de type I 82
A Mécanismes 82
B Distribution cellulaire des RFcε 83
C Manifestations cliniques 83
D Formes cliniques 83
E Allergènes 84
F Explorations 84
G Principes du traitement 84

II Hypersensibilité de type IV 85

Chapitre 9
Immunité antitumorale 87

I Arguments en faveur d'un rôle du système immunitaire dans le contrôle du développement des tumeurs 87
A Epidémiologie 87
B Effet GVL *(graft versus leukemia)* 88
C Régressions tumorales spontanées associées à une réponse immunitaire 88
D Identification d'antigènes tumoraux spécifiques de tumeurs 88
E Existence d'une réponse immunitaire dirigée contre des antigènes tumoraux 89

II Mécanismes effecteurs 89
A Non spécifiques 89
B Spécifiques 90

III Mécanismes d'échappement tumoral 91
A Défaut d'expression d'antigènes à la surface des cellules tumorales 91
B Absence d'expression par la tumeur de molécules de costimulation 91
C Production par la tumeur de cytokines T_H2 ou de molécules immunosuppressives 91
D Résistance des cellules tumorales à l'apoptose 92
E Expression de molécules Fas-ligand par la cellule tumorale 92

IV Approche d'immunothérapie dans le traitement des cancers 92
A Immunothérapie adoptive 92
B Traitement par cytokines et immunomodulateurs (BCG) 92
C Traitement par anticorps 93
D Vaccination antitumorale 93

PARTIE II
Immunopathologie 95

Manifestations liées aux dysglobulinémies 99

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 10
Syndrome d'hyperviscosité 101

I Définition et physiopathologie 101

II Anomalies biologiques associées à l'hyperviscosité 101

III Signes cliniques associés à l'hyperviscosité 102

IV Etiologies de l'hyperviscosité 102
A Hyperglobulinémies monoclonales 102
B Hyperglobulinémies polyclonales 103
C Polyglobulies et hyperleucocytoses 103
D Autres étiologies 103

V Traitement de l'hyperviscosité 103

Chapitre 11
Cryoglobulinémies 105

I Introduction – Définition 105

II Tableau clinique 105
A Atteintes cutanées 107
B Atteintes articulaires 107
C Atteintes rénales 107
D Atteintes neurologiques 108
E Autres manifestations 108

III Tableau biologique 110

IV Physiopathologie 110

V Evolution et traitement 111

Chapitre 12
Maladies des dépôts d'immunoglobuline monoclonale 113

I Caractéristiques lésionnelles 114

II Aspects cliniques 114

III Diagnostic hématologique et immunologique 115

IV Evolution et traitement 116

V Physiopathologie 116

Chapitre 13
Glomérulopathies fibrillaires non amyloïdes et glomérulopathies immunotactoïdes 119

I Caractéristiques lésionnelles 119

II Aspects cliniques 122

III Diagnostic hématologique 122

IV Evolution et traitement 122

V Physiopathologie 123

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 14
Amylose immunoglobulinique 125

I Caractéristiques générales des amyloses et aspects lésionnels 126

II Epidémiologie et aspects cliniques de l'amylose-AL 127
A Signes inauguraux 127
B Manifestations cliniques 129
C Protéinurie de Bence-Jones 130
D Amylose « primaire » 130
E Formes localisées d'amylose-AL 131

III Diagnostic 131

IV Evolution et traitement 131
A Survie et facteurs pronostiques 132
B Chimiothérapie : logique mais d'évaluation difficile 132
C Dialyse et transplantation 133

V Physiopathologie 133
A Mécanismes généraux de la fibrillogenèse 133
B Pathogénie de l'amylose à chaînes légères 134

Chapitre 15
Syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique 137

I Données cliniques 137
A Généralités 137
B Circonstances de survenue 137
C Manifestations cliniques 137

II Examens complémentaires 139
A Examens biologiques 139
B Etude de la perméabilité capillaire 140

III Hypothèses physiopathologiques 141
A Rôle de l'immunoglobuline monoclonale 141
B Rôle des cytokines 141
C Rôle du complément 142
D Rôle des hormones 142
E Autres hypothèses physiopathogéniques 142

IV Traitement 143
A Phase aiguë 143
B Traitement prophylactique 144

V Pronostic 144

Chapitre 16
Neuropathies liées aux dysglobulinémies, syndrome POEMS 147

I IgM anti-MAG 147

II Neuropathies liées aux IgG et aux IgA 148

III Syndrome POEMS 148
A Description 148
B Physiopathologie 150

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

III Traitement 151

Hématologie 153

Chapitre 17
Inhibiteurs spontanés et acquis de la coagulation 155

I Définition 155

II Orientation diagnostique devant un syndrome hémorragique acquis 155

III Allongement isolé du temps de céphaline activé et anticoagulants circulants acquis .. 156
A Anticoagulants circulants de type lupique (LA) 156
B Inhibiteurs spécifiques de facteurs de coagulation 157

IV Allongement du temps de céphaline activé et du taux de prothrombine et anticoagulants circulants acquis 161
A Inhibiteurs du facteur II (prothrombine et thrombine) 161
B Inhibiteurs du facteur V 161
C Inhibiteurs du facteur X 161

V Allongement isolé du taux de prothrombine acquis 162

VI Allongement du temps de céphaline activé, du taux de prothrombine et du temps de thrombine, et anticoagulants circulants acquis 162
A Inhibiteurs du fibrinogène et de la polymérisation de la fibrine 162
B Inhibiteurs de la stabilisation des polymères de fibrine 162

VII Allongement du temps de saignement : maladie de von Willebrand acquise 162
A Physiopathologie 162
B Epidémiologie et étiologie 163
C Clinique 163
D Diagnostic biologique 163
E Thérapeutique 164

Chapitre 18
Microangiopathies thrombotiques 167

I Définition, classification, physiopathologie 167

II Syndrome hémolytique et urémique 168
A Epidémiologie 168
B Signes cliniques 168
C Signes biologiques 168
D Diagnostic 169
E Pronostic 169
F Traitement 169

III Purpura thrombotique thrombocytopénique (syndrome de Moschcowitz) 170
A Epidémiologie et étiologies 170
B Signes cliniques 170
C Signes biologiques 171
D Diagnostic 171
E Pronostic 171
F Traitement 171

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

IV Microangiopathie associée au cancer 172
A Epidémiologie 172
B Signes cliniques et biologiques 172
C Diagnostic 172
D Traitement 172

V Autres microangiopathies 173
A Secondaires à la chimiothérapie 173
B Secondaires à la quinine et ses dérivés et à la ticlopidine 173
C Microangiopathies au cours des greffes d'organes 173
D Microangiopathie thrombotique et grossesse 173
E Hypertension maligne et sclérodermie 174

Chapitre 19
Syndromes hémophagocytaires
Activation des macrophages 175

I Historique 175

II Classification 175

III Définition 176

IV Epidémiologie 176

V Clinique 176
A Symptômes généraux 177
B Organomégalie 177
C Atteinte cutanée 177
D Atteinte neurologique 177
E Atteinte pulmonaire 177
F Signes digestifs 177

VI Biologie 177
A Atteinte hématologique 177
B Atteinte hépatique 178
C Autres anomalies biologiques 178

VII Cytologie, histologie 179

VIII Etiologie 179
A Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale 180
B Syndrome hémophagocytaire associé aux infections 180
C Syndrome hémophagocytaire associé aux hémopathies 182
D Syndrome hémophagocytaire associé aux maladies systémiques 182
E Syndrome hémophagocytaire associé aux autres déficits immunitaires primitifs 182
F Syndrome hémophagocytaire et cancers solides 183
G Etiologies diverses associées au syndrome hémophagocytaire 183

IX Approche physiopathologique 183

X Evolution 184

XI Traitement 185

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Endocrinologie 188

Chapitre 20
Diabète de type 1 191

I Définition 191

II Aspects épidémiologiques et cliniques 191
A Epidémiologie 191
B Présentation clinique et anomalies de l'insulinosécrétion 192
C Diagnostic différentiel 194

III Mécanismes physiopathologiques 195
A Modèles animaux 195
B Anatomie pathologique : l'insulite 197
C Terrain génétique de susceptibilité chez l'homme 197
D Facteurs environnementaux 198
E Mécanismes de la destruction des cellules B 199
F Marqueurs immunologiques du diabète de type 1 200

IV Applications cliniques potentielles 201
A Dépistage du diabète de type 1 201
B Prévention du diabète de type 1 203

Chapitre 21
Maladie d'Addison et polyendocrinopathies auto-immunes 207

I Maladie d'Addison 207
A Aspects cliniques 207
B Physiopathologie 208

II Polyendocrinopathies auto-immunes 210
A Aspects cliniques 211
B Physiopathologie 213

Chapitre 22
Thyroïdites et maladie de Basedow 217

I Thyroïdites 217
A Thyroïdite de Hashimoto 217
B Thyroïdite du post-partum 218
C Thyroïdite silencieuse, ou thyroïdite subaiguë indolore 219
D Myxœdème primitif ou thyroïdite atrophique 220
E Thyroïdite subaiguë 220
F Thyroïdite aiguë 221
G Thyroïdite de Riedel 221
H Thyroïdites iatrogènes 222

II Maladie de Basedow 223
A Manifestations extrathyroïdiennes de la maladie de Basedow 223
B Associations propres à la maladie de Basedow 224
C Evolution 224
D Examens complémentaires 225
E Anatomopathologie 225
F Physiopathologie 225
G Traitement 226

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

III Physiopathologie des maladies thyroïdiennes auto-immunes 227
A Notion de maladie thyroïdienne auto-immune 227
B Génétique des maladies thyroïdiennes auto-immunes 227
C Fréquence et signification des anticorps antithyroïdiens 228
D Modèles expérimentaux d'auto-immunité thyroïdienne 228
E Effets de l'iode 229

Néphrologie 231

Chapitre 23
Glomérulonéphrites rapidement progressives 233

I Physiopathologie de l'atteinte rénale 233

II Démarche diagnostique 234
A Tableau clinique 234
B Examens complémentaires 234

III Glomérulonéphrites extracapillaires pauci-immunes 236

IV Glomérulonéphrite par anticorps anti-membrane basale glomérulaire 238
A Physiopathologie 238
B Signes cliniques 239
C Examens complémentaires 239
D Evolution et traitement 239

Dermatologie 241

Chapitre 24
Immunopathologie des dermatoses bulleuses auto-immunes 243

I Pemphigus 243
A Epidémiologie, terrain génétique 245
B Immunopathologie 245
C Examens paracliniques 246

II Dermatoses de la jonction 246
A Structure de la jonction dermoépidermique 246
B Immunopathologie de la pemphigoïde bulleuse 247
C Altérations moléculaires aboutissant à la rupture 251
D Origine de la réponse auto-immune 251

Chapitre 25
Immunologie des toxidermies 253

I Différents types de toxidermies « allergiques » 253

II Toxidermie et immunité cellulaire 254
A Lymphocytes de la peau normale 254
B Infiltrat lymphocytaire dans le derme et l'épiderme au cours des toxidermies 254
C Marqueurs d'activation 255
D Apoptose 255
E Etudes *in vitro* 255

III Angio-œdème et urticaire 257

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 26
Immunopathologie de l'eczéma de contact 259

I Caractéristiques histologiques d'un eczéma de contact 259

II Réactivité chimique des haptènes et modification des protéines 260
A Haptènes 260
B Prohaptènes 261
C Modification des protéines 261

III Phase de sensibilisation 263
A Cellules de Langerhans 264
B Rôle des kératinocytes dans la phase de sensibilisation 264
C Rôle des lymphocytes T 265

IV Mécanismes de la réaction inflammatoire lors de la phase de révélation 266
A Rôle des cellules de Langerhans 266
B Rôle des lymphocytes T 266
C Rôle des kératinocytes 266
D Rôle des autres cellules 267

V Régulation de la réaction inflammatoire 267

VI Rôle du système nerveux 268

Chapitre 27
Immunopathologie du psoriasis 271

I Introduction : évolution des concepts pathogéniques 271

II Génétique du psoriasis 272

III Immunopathologie du psoriasis : interaction cellule T/kératinocyte 273
A Quelle est l'anomalie de prolifération du kératinocyte au cours du psoriasis ? 273
B Quelle est la nature exacte des lymphocytes T impliqués dans le psoriasis ? 274

IV Modèles d'interaction cellule T/kératinocyte 275
A Le psoriasis est-il le résultat d'une interaction pathologique entre cellules T et kératinocyte ? 275
B Les kératinocytes (MHC I ou II) sont-ils impliqués dans l'activation des cellules T ? 276
C Les cellules présentatrices d'antigène (APC) sont-elles impliquées ? 276
D Toutes ces voies sont-elles nécessaires pour déclencher un psoriasis ? 278

Neurologie 281

Chapitre 28
Syndromes myasthéniques
Aspects physiopathologiques et cliniques 283

I Myasthénie auto-immune 285
A Physiopathologie 285
B Epidémiologie, expression clinique 290

II Syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton (SMLE) 291
A Physiopathologie 291
B Epidémiologie, expression clinique 293

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

III Autres syndromes myasthéniques 294
A Syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) 294
B Syndromes myasthéniques toxiques et iatrogènes 294

IV Orientation diagnostique devant un syndrome myasthénique 294
A Diagnostic positif du syndrome myasthénique 294
B Diagnostic étiologique du syndrome myasthénique 296
C Diagnostic différentiel du syndrome myasthénique 297

V Thérapeutiques 298
A Données générales 298
B Autres mesures thérapeutiques 300

Médecine interne 305

Chapitre 29
Lupus érythémateux systémique 309

I Physiopathologie 309
A Facteurs hormonaux 309
B Facteurs environnementaux 310
C Facteurs immunologiques 311
D Schématisation de la réponse auto-immune au cours du LES 313

II Diagnostic 313
A Symptomatologie clinique 314
B Signes biologiques 318
C Formes cliniques 320
D Diagnostic positif, classification 321

III Traitement 322
A Règles générales 322
B Principales modalités thérapeutiques 322
C Surveillance 324

Chapitre 30
Syndrome de Gougerot-Sjögren 325

I Syndrome sec 325

II Principales atteintes systémiques 326

III Evolution 327

IV Tableau biologique et immunologique 327

V Association aux maladies systémiques et dysimmunitaires 328

VI Syndrome de Gougerot-Sjögren et lymphomes non hodgkiniens 328

VII Diagnostic 329
A Critères de classification 329
B Diagnostic différentiel 329

VIII Physiopathologie 330
A Modèles du syndrome de Gougerot-Sjögren 330
B Rôle des virus 331

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

C Rôle du terrain génétique 332
D Populations cellulaires 332
E Mécanisme des lésions 332
F Schéma « final » 333

IX Traitement 333

Chapitre 31
Myopathies inflammatoires 335

I Epidémiologie 335

II Manifestations cliniques 335
A Manifestations communes aux PM et DM 335
B Manifestations spécifiques à la myosite à inclusions 337

III Examens complémentaires dans les myosites 337
A Examens communs à la polymyosite et la dermatomyosite 337
B Examens dans les myosites à inclusions 338

IV Histo-immunologie dans les myosites 339
A Histologie musculaire des PM et DM 339
B Histologie des myosites à inclusions 340

V Différentes formes cliniques 342
A Formes secondaires ou associées de PM et de DM 342
B Virus et parasites : que reste-t-il de l'hypothèse infectieuse ? 342
C Facteurs toxiques et médicaments 344

VI Pronostic des myosites 344
A Pronostic commun aux polymyosites et dermatomyosites 344
B Spécificités de la dermatomyosite 346
C Spécificités de la polymyosite 346
D Myosite à inclusions 346

VII Traitement des myosites 346
A Traitement étiologique des PM et DM 346
B Traitement symptomatique dans les PM et DM 348
C Traitement des myosites à inclusions 348

Chapitre 32
Sclérodermies systémiques 351

I Physiopathologie 351
A Pathogénie de la SS 351
B Théorie auto-immune classique 352
C Nouveaux concepts de l'auto-immunité dans la SS 352
D Aspects immunologiques de la grossesse 353

II Critères, classification 354

III Clinique 354
A Syndrome de Raynaud 354
B Atteinte cutanéomuqueuse : lésions principales 355
C Atteinte digestive 355
D Atteinte rénale 356

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

E Atteinte pulmonaire 356
F Autres atteintes 357
IV Biologie 357
V Sclérodermies « secondaires » 358
VI Pronostic, évolution 358
VII Traitement 358

Chapitre 33
Maladie de Horton 361

I Généralités 361
II Epidémiologie 361
III Etiologie – Physiopathologie 362
IV Clinique 362
V Biologie 363
VI Radiologie 364
VII Anatomopathologie 364
VIII Diagnostic 364
IX Traitement 365
X Evolution et pronostic 366

Chapitre 34
Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles et vascularites : granulomatose de Wegener, polyangéite microscopique 367

I Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) 367
A Généralités 367
B Pathogénie 368
C Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive 369
D ANCA et mesure de l'évolutivité 370

II Granulomatose de Wegener, polyangéite microscopique 370
A Epidémiologie 370
B Anatomie pathologique 371
C Pathogénie 371
D Clinique 372
E Forme localisée, forme diffuse 376
F Biologie (hors rein) 376
G Situation nosologique : granulomatose de Wegener et polyangéite microscopique 376
H Diagnostic 377
I Traitement 378
J Evolution et pronostic 380

Chapitre 35
Maladie de Behçet 381

I Pathogénie 381

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

II Clinique 382
III Diagnostic 384
IV Traitement 384

Chapitre 36
Polychondrite atrophiante 387

I Physiopathologie 387
II Manifestations cliniques 387
A Chondrites 388
B Manifestations extrachondritiques 389
III Manifestations biologiques 390
IV Diagnostic 390
V Evolution 391
VI Traitement 392

Infectiologie 393

Chapitre 37
Infection par le virus de l'immunodéficience humaine 395

I Généralités 395
II Histoire naturelle de l'infection 395
A Primo-infection 395
B Evolution 396
III Récepteurs 397
IV Réponses immunes 398
A Anticorps 398
B Réponses des lymphocytes T auxiliaires CD4+ 399
C Réponses T cytotoxiques CD8+ 399
V Asymptomatiques à long terme (ALT) 399
VI Succès et limites de la thérapie antirétrovirale 400

Chapitre 38
Déficits immunitaires primitifs 402

I Conduite à tenir en cas de suspicion de déficit immunitaire primitif 403
A Situations évocatrices d'un déficit immunitaire primitif 403
B Démarche à suivre en cas de suspicion de déficit immunitaire primitif 404
C Bilan à réaliser pour préciser les caractéristiques d'un déficit immunitaire apparemment primitif 406
II Complications essentielles observées au cours des DIP 406
A Infections 408
B Manifestations néoplasiques et lymphoprolifératives 408
C Complications ostéoarticulaires 408
D Manifestations auto-immunes 409

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

III Classification et description des DIP 410
A DIP humoraux 411
B DIP combinés sévères (DICS) 413
C Déficits immunitaires cellulaires dominants 414
D Autres déficits immunitaires primitifs 414

IV Anomalies des cellules phagocytaires 416
A Anomalies de mobilité des granulocytes 416
B Anomalie de la bactéricidie des granulocytes 416

V Déficits du système du complément 417
A Déficits héréditaires en complément 417
B Conséquences cliniques 418
C Diagnostic biologique 418

VI Traitements des déficits immunitaires primitifs 419
A Traitement des déficits immunitaires humoraux 419
B Traitements des déficits immunitaires cellulaires et combinés 419
C Traitement des anomalies des cellules phagocytaires 420
D Traitement des déficits en complément 420

Thérapeutique 422

Chapitre 39
Maladie du greffon contre l'hôte 425

I Physiopathologie de la GVH 426

II Facteurs de risque au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques 427

III Tests prédictifs de la survenue d'une GVH 427

IV Manifestations cliniques de la GVH 428
A GVH aiguë 428
B GVH chronique 429

V Traitements 429
A Traitement préventif 429
B Traitements curatifs de la GVH aiguë 430
C Traitement de la GVH chronique 430

VI Complications de la GVH 431

Chapitre 40
Corticothérapie et immunologie 433

I Relation structure-activité 433

II Mécanismes d'action 435
A Récepteur aux glucocorticoïdes 435
B Régulation transcriptionnelle 435
C Effets non génomiques 439

III Propriétés pharmacodynamiques 439
A Activités anti-inflammatoire et immunosuppressive 439
B Autres propriétés 441
C Corticorésistance : mécanismes possibles 441

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

IV Corticothérapie en pratique 441
A Indications 441
B Posologie 442
C Effets secondaires 442

Chapitre 41
Immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse 445

I Indications principales (AMM) 446
A Déficits immunitaires primitifs 446
B Déficits immunitaires secondaires 447
C Allogreffe de moelle 448
D Purpura thrombopénique idiopathique 448
E Syndrome de Kawasaki 450
F Polyradiculonévrite aiguë 451

II Indications hors AMM 451

III Risque viral 451

IV Profil de tolérance 451
A Effets liés à la perfusion 452
B Complications hématologiques 452
C Complications neurologiques 453
D Complications rénales 453
E Complications cutanées 453
F En pratique 453

Chapitre 42
Interférons 455

I Interféron alpha 455
A Mécanismes d'action 455
B Principales indications de l'interféron alpha 456

II Interféron bêta 458

III Interféron gamma 458

IV Effets secondaires des interférons 458

Chapitre 43
Vaccinations 462

I Bases immunologiques et microbiologiques 463
A L'antigène doit induire une réponse immune permettant d'éliminer l'agent infectieux 463
B L'agent infectieux doit être antigéniquement stable 464
C La voie d'administration dirige la qualité de la réponse obtenue 464
D La nature de l'antigène va déterminer le type de réponse immune obtenue 464
E Les caractéristiques propres à la personne vaccinée interviennent dans la qualité de la réponse obtenue après l'administration d'un vaccin 465
F Les mécanismes effecteurs qui répondent à l'administration d'un vaccin vont interdire l'infection, par divers mécanismes (anticorps neutralisant, détruisant, ou éliminant l'agent infectieux, ou, avec les vaccins vivants en particulier, cytotoxicité cellulaire dépendante des cellules T) 466

II Indications 466

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

III Contre-indications 468
IV Accidents 469
V Efficacité 479
VI Perspective 479

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Partie I

Immunologie générale

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 1

Généralités sur la réponse immunitaire

Guy Gorochov

Une réponse immunitaire spécifique, comme celle aboutissant à la production d'anticorps contre un pathogène, correspond à une réponse immunitaire *adaptative*. C'est en effet la traduction d'une adaptation de l'individu à une infection par un pathogène potentiellement dangereux.

Ce type de réponse est à distinguer des réponses immunitaires *innées*. Certaines cellules comme les cellules phagocytaires, ou macrophages, ainsi que certains facteurs solubles, comme les facteurs du complément, sont en effet immédiatement disponibles pour combattre certains pathogènes. A la différence des réponses immunitaires spécifiques, les réponses innées sont équivalentes chez tous les individus, elles prennent place sans période de latence et ne nécessitent pas de contact préalable avec le pathogène.

On appelle *antigène* (Ag) toute substance susceptible d'être reconnue par le système immunitaire adaptatif. Néanmoins, tout antigène n'est pas forcément immunogène lorsqu'on l'injecte dans un organisme donné. L'*épitope* est la partie de l'antigène avec laquelle le récepteur spécifique interagit effectivement.

Les réponses adaptatives et innées dépendent toutes deux de la présence et des fonctions des cellules leucocytaires. La réponse innée repose largement sur les fonctions des granulocytes et des macrophages. Les réponses adaptatives reposent sur les cellules lymphocytaires, qui sont en particulier les dépositaires de la mémoire immunitaire faisant suite aux maladies ou aux vaccinations.

I Composants du système immunitaire

A Leucocytes

L'ensemble des cellules du sang dérivent de précurseurs médullaires ou *cellules souches totipotentes*. Les cellules souches donnent naissance à plusieurs types de progéniteurs plus différenciés : les progéniteurs lymphoïdes, les progéniteurs myéloïdes, les mégacaryocytes et les progéniteurs des cellules érythrocytaires *(fig. 1.1)*.

Les *progéniteurs myéloïdes* sont les précurseurs des granulocytes, des macrophages et des mastocytes. Les macrophages sont distribués dans l'ensemble des tissus et représentent la forme mature des monocytes du sang. Les cellules mastocytaires, dont le précurseur

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

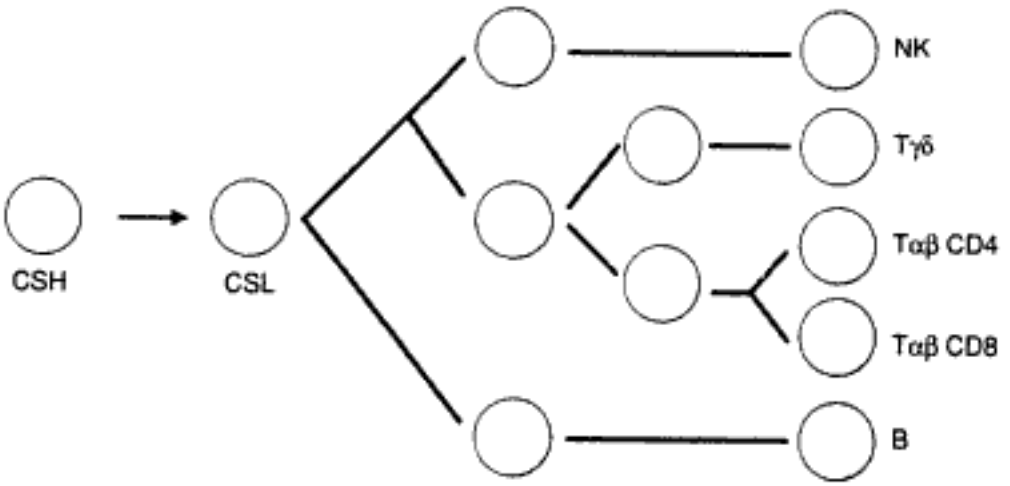


Figure 1.1 – Différenciation des cellules lymphoïdes.
CSL : cellules souches lymphoïdes.
CHS : cellules souches hématopoïétiques.
NK : *natural killer.*

sanguin n'est pas bien défini, sont également présentes dans les tissus. Ces dernières jouent un rôle bien connu dans la réponse allergique, mais également probablement un rôle de défense des muqueuses contre certains pathogènes.

Les *granulocytes ou polynucléaires* comprennent trois types cellulaires, tous trois capables de quitter le sang pour migrer aux sites inflammatoires :
— les *neutrophiles* représentent avec les macrophages le deuxième type de cellules phagocytaires du système immunitaire. Ils constituent le contingent quantitativement le plus important des cellules mobilisées dans le cadre de la réponse immunitaire innée, en particulier contre les *infections bactériennes* ;
— les *éosinophiles* joueraient un rôle important dans la défense contre les *infections parasitaires* ;
— les *basophiles* joueraient un rôle intermédiaire entre celui des éosinophiles et des cellules mastocytaires.

Le *précurseur lymphoïde commun* ou *cellule souche lymphoïde* donne naissance aux lymphocytes. Il y a quatre types principaux de lymphocytes *(fig. 1.1)*.

Les lymphocytes B, ou cellules B du sang circulant, une fois activés par l'antigène, se différencient en cellules plasmocytaires (ou plasmocytes) qui sécrètent les anticorps. Les plasmocytes ne persistent que peu de temps dans le sang circulant (quelques heures à quelques jours) et résident dans la moelle osseuse.

Le deuxième type lymphocytaire est représenté par les *lymphocytes T*, ou cellules T, qui sont elles-mêmes réparties entre deux sous-populations principales, cytotoxiques ou auxiliaires, définies respectivement par leurs marqueurs membranaires, CD8 ou CD4. Les cellules cytotoxiques sont chargées de la destruction des cellules infectées par des virus. Les cellules auxiliaires jouent un rôle central dans la coopération cellulaire en contrôlant l'activation d'autres cellules du système immunitaire, comme les cellules B et les macrophages.

Le troisième type de lymphocytes est représenté par les lymphocytes γδ, population minoritaire du sang périphérique dont le rôle est encore mal défini chez l'homme. Ces cellules sont spécialisées dans la reconnaissance d'antigènes non protidiques en particulier d'origine mycobactérienne.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Une dernière classe de cellules lymphoïdes est représentée par les cellules *natural killer* ou cellules NK. Ces cellules jouent un rôle important dans la défense antitumorale et antivirale et sont dépourvues de récepteurs spécifiques pour l'antigène. Elles jouent donc un rôle important dans l'immunité innée.

B Récepteurs

Les lymphocytes sont équipés de récepteurs leur permettant de reconnaître spécifiquement l'antigène. Il existe une grande diversité d'antigènes pouvant être reconnus par le système immunitaire, la diversité des récepteurs capables d'interagir spécifiquement avec ces antigènes est donc elle aussi très grande.

Le récepteur pour l'antigène des lymphocytes B est appelé BCR *(B cell receptor)*, et correspond en réalité à un anticorps membranaire. Le récepteur pour l'antigène des cellules T est appelé TCR *(T cell receptor)*. Le TCR est apparenté au BCR (superfamille des anticorps), mais son fonctionnement est complètement différent *(fig. 3.1)*.

Chaque lymphocyte exprime un seul récepteur spécifique et réagit donc avec un seul antigène (en dehors des phénomènes de réactions croisées).

Les cellules NK sont équipées de récepteurs activateurs ou inhibiteurs que l'on appelle respectivement KAR ou KIR. Ces récepteurs ne sont pas des récepteurs pour l'antigène mais peuvent interagir avec les molécules HLA (HLA-B ou C) présentées par d'autres cellules.

D'une manière générale on peut dire que l'immunité humorale (anticorps, complément) permet la surveillance du milieu extracellulaire. Alors que l'immunité cellulaire (lymphocytes T, cellules NK) permet la surveillance du milieu intracellulaire.

C Organes

Les organes lymphoïdes sont des tissus organisés où les lymphocytes entrent en contact avec des cellules non lymphocytaires. Les organes lymphoïdes sont en règle générale le lieu de rencontre avec l'antigène et sont donc le siège initial de la réponse immunitaire spécifique. Ils jouent également un rôle important dans le développement et la maturation du système immunitaire.

On les divise en deux grands groupes.

1 Organes lymphoïdes primaires ou centraux

Ils sont représentés par le *thymus* et la *moelle osseuse*. Ces organes sont le siège de la maturation lymphocytaire. En effet, même si les lymphocytes T et B sont tous deux issus de la moelle, seuls les lymphocytes B y terminent leur maturation. Les lymphocytes T migrent dans le thymus pour y poursuivre leur maturation *(fig. 1.2)*. Quand ces deux types cellulaires ont achevé leur maturation en lymphocytes T ou lymphocytes B matures, ils quittent les organes centraux par voie sanguine pour gagner les organes lymphoïdes périphériques, où après la rencontre avec l'antigène, ils achèveront leur différenciation terminale en cellules effectrices (plasmocytes, cellules cytotoxiques, cellules auxiliaires).

2 Organes lymphoïdes périphériques

Ces organes sont spécialisés dans la capture de l'antigène et sa présentation au système immunitaire pour initier la réponse immunitaire spécifique. Les lymphocytes recirculent de manière continue entre ces différents tissus *(fig. 1.3)* vers lesquels les antigènes sont

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

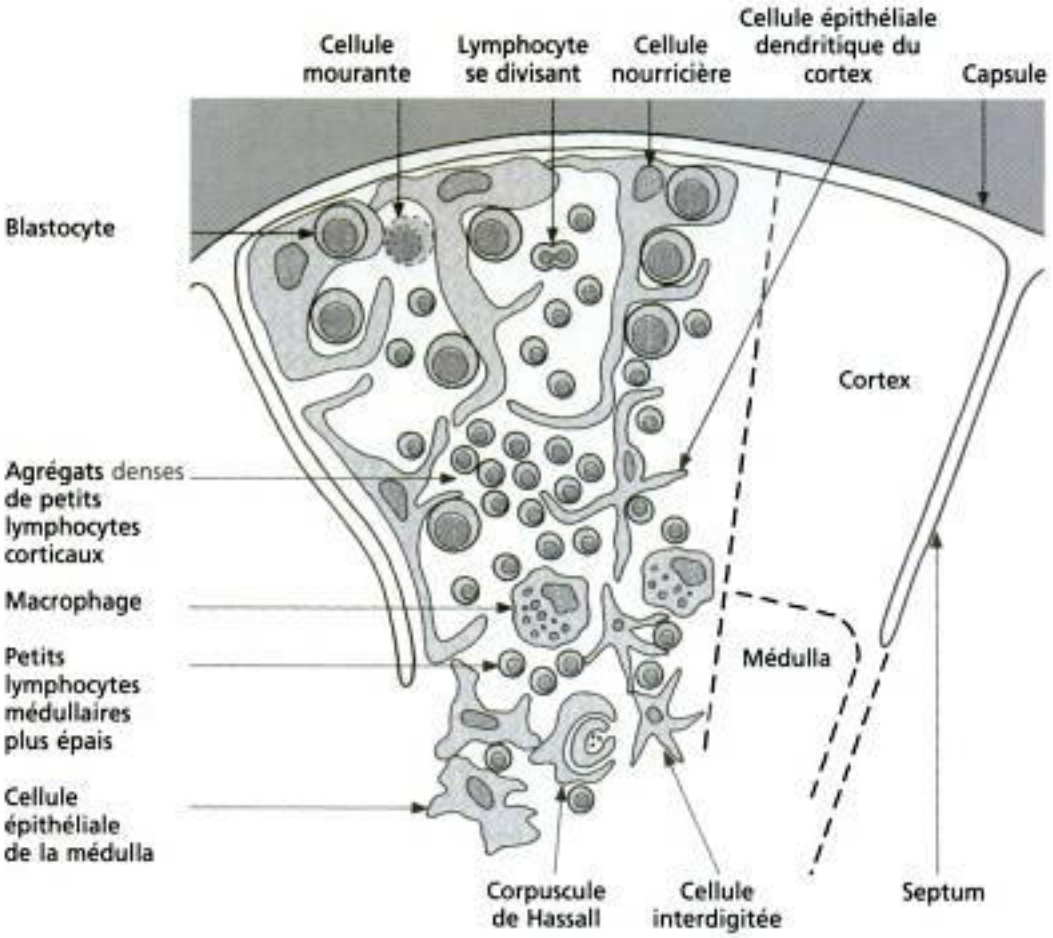


Figure 1.2 – Constituants cellulaires d'un lobule thymique (d'après Hood LE, Weisman IL, Wood WB, Wilson JH, 1984. Immunology, 2e ed., p. 261. Benjamin/Cummings Publishing Co, California).

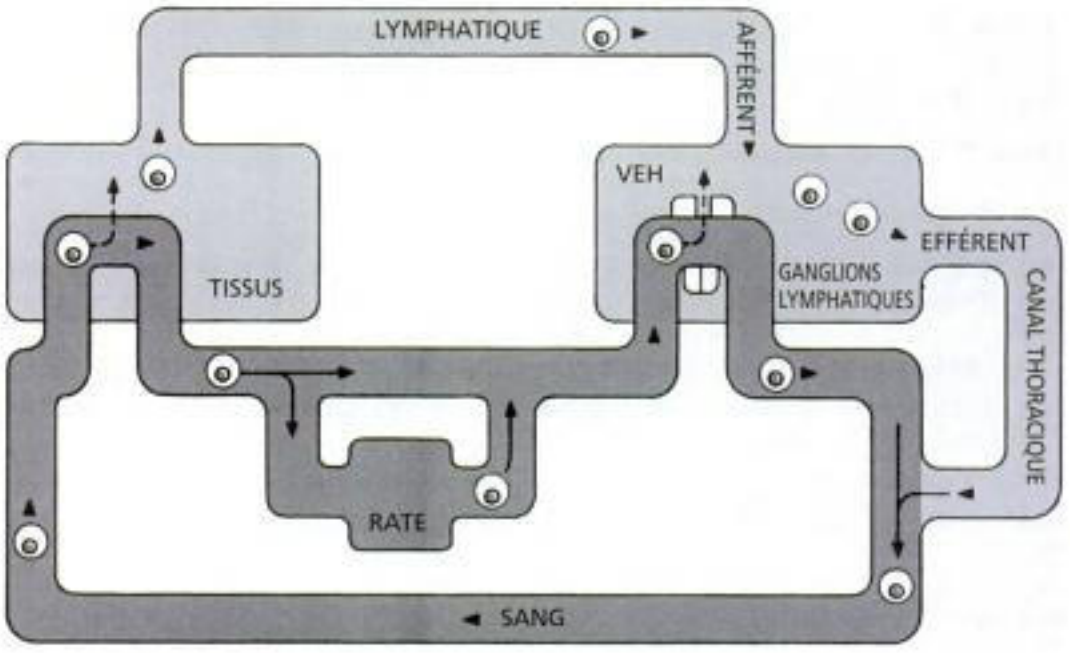


Figure 1.3 – Migration et recirculation des lymphocytes (d'après Roitt IM. Immunologie. Paris : éd. Pradel, 1990).

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

également acheminés afin d'être présentés aux lymphocytes par le biais des cellules présentatrices de l'antigène (CPA) qui résident dans ces organes. Les organes lymphoïdes périphériques sont les suivants.

a Ganglions lymphatiques

Ce sont des structures lymphoïdes hautement organisées se situant à la convergence de vaisseaux lymphatiques drainant différents tissus. Les lymphocytes B y sont organisés en *follicules* présents dans le cortex (partie externe du ganglion se situant près de l'abouchement des lymphatiques afférents). Les lymphocytes T sont distribués de manière plus diffuse et en particulier dans les zones paracorticales. On distingue follicules B primaires et secondaires. Un follicule secondaire comporte une zone d'intense prolifération lymphocytaire B appelée centre germinatif. Dans la médullaire du ganglion, prédominent macrophages et cellules plasmocytaires. Les vaisseaux lymphatiques efférents du ganglion trouvent leur origine dans la médullaire.

L'antigène est amené aux ganglions via les lymphatiques afférents. Les lymphocytes naïfs (n'ayant jamais rencontré l'antigène, car venant juste de sortir de la moelle ou du thymus) sont acheminés à partir du sang par des veinules postcapillaires et quittent le ganglion par le vaisseau lymphatique efférent *(fig. 1.4)*.

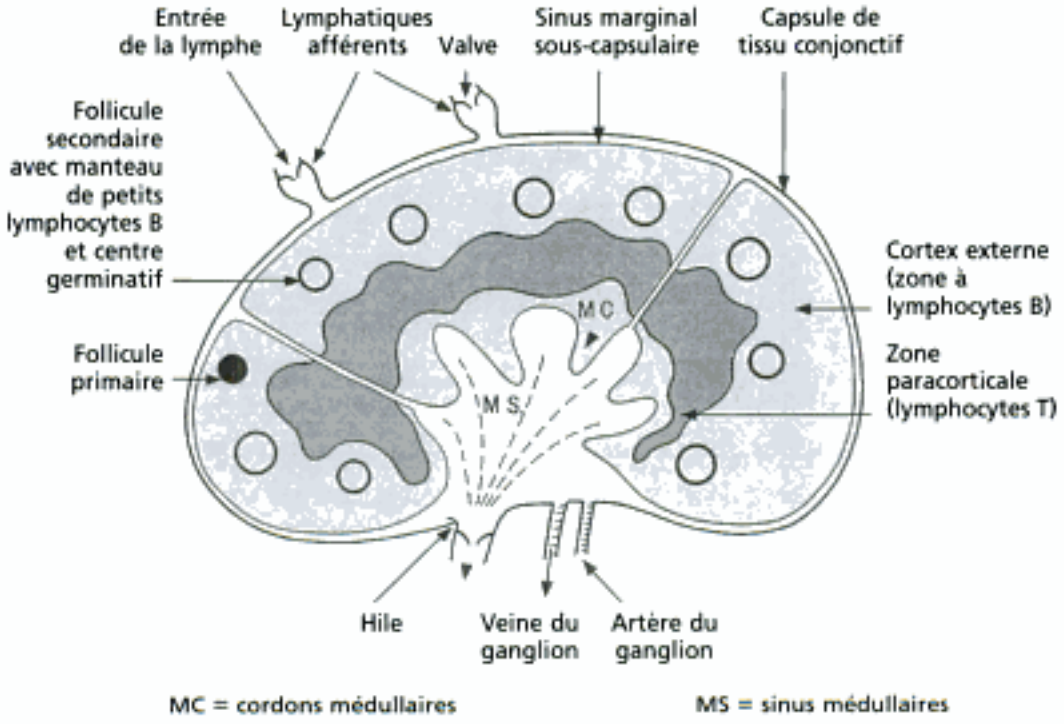


Figure 1.4 – Coupe schématique de ganglion lymphatique (d'après Roitt IM. Immunologie. Paris : éd. Pradel, 1990).

b Rate

La rate permet le piégeage de l'antigène directement à partir du sang. L'essentiel du tissu splénique est représenté par la pulpe rouge, qui correspond à un site de destruction d'érythrocytes en fin de vie. Les lymphocytes forment des manchons qui entourent les artérioles. Ces zones lymphocytaires sont appelées pulpe blanche. Dans la pulpe blanche

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

les lymphocytes T se situent au plus près de l'artériole alors que les lymphocytes B se trouvent dans une couronne externe. Comme dans le ganglion, on distingue follicules primaires et secondaires. Les follicules secondaires contiennent des centres germinatifs, correspondant à un site d'intense multiplication cellulaire en réponse à la rencontre avec l'antigène *(fig. 1.5)*.

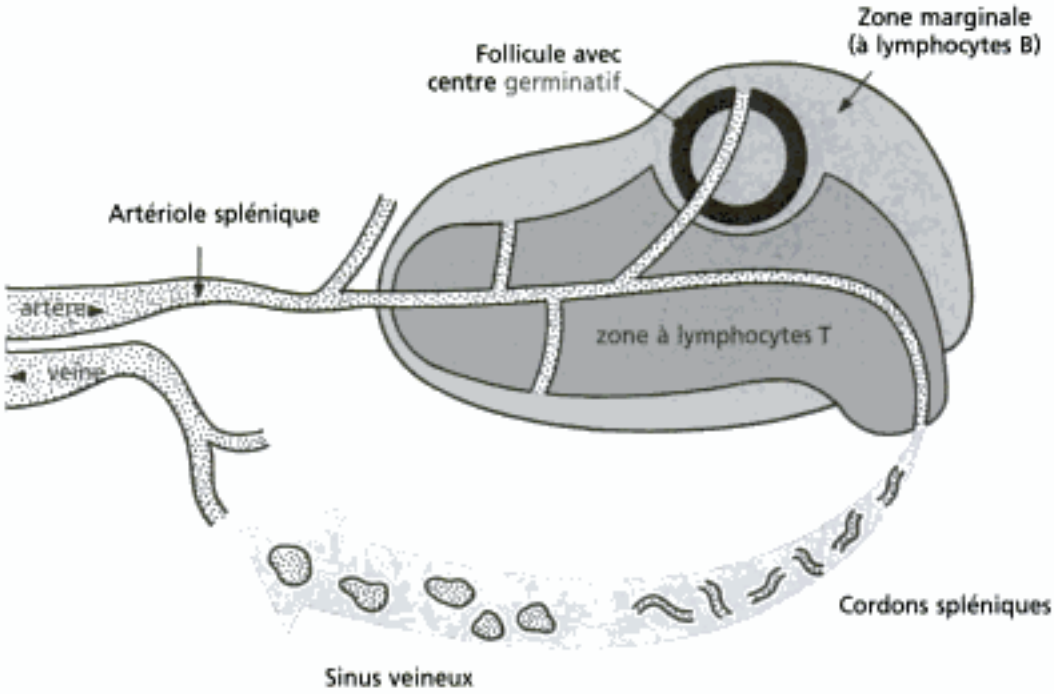


Figure 1.5 – Coupe schématique de la rate (d'après Roitt IM. Immunologie. Paris : éd. Pradel, 1990).

c *Système lymphoïde associé aux muqueuses ou MALT* (mucosae-associated lymphoid tissue)

Les voies aériennes digestives et urogénitales sont entourées sur toute leur longueur par un tissu lymphoïde diffus riche en lymphocytes B et en plasmocytes sécréteurs d'IgA. On distingue plus particulièrement :

— le système immunitaire du tube digestif ou GALT *(gut-associated lymphoid tissue)*, qui comprend les amygdales, l'appendice et les plaques de Peyer. Les plaques de Peyer sont de volumineux agrégats de follicules primaires ou secondaires siégeant dans le chorion de la muqueuse de la partie terminale de l'iléon. Ces structures permettent de capturer l'antigène à partir des surfaces épithéliales se situant en regard. Dans le cas des plaques de Peyer, l'antigène est capturé par des cellules spécialisées, appelées *cellules M*, que l'on trouve au fond des cryptes épithéliales. On trouve également au niveau des plaques des lymphocytes intraépithéliaux principalement constitués de lymphocytes T de type γδ et des lymphocytes sous-épithéliaux correspondant à des infiltrats de lymphocytes B et de plasmocytes à IgA ;

— le système immunitaire de l'arbre respiratoire ou BALT *(bronchial-associated lymphoid tissue)*, qui est organisé de manière similaire au niveau des épithélia respiratoires, mais dont la structure est plus diffuse.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

II Méthodes d'analyse de la réponse immunitaire

A Analyse des réponses B

1 *In vivo*

Des *tests cutanés* peuvent être réalisés au lit du malade, permettant la détection *in vivo* d'anticorps spécifiques : PATCH-test, en cas de dermite de contact et PRICK-test, à l'aiguille par injection sous-cutanée. La lecture se fait 48 à 72 heures plus tard en ce qui concerne le PATCH-test. Un résultat positif se manifeste par un érythème, une induration et parfois des phlyctènes. La lecture du PRICK-test se fait 15 minutes à 6 heures après l'injection.

2 *In vitro*

Les analyses des réponses cellulaires B reposent essentiellement sur la détection d'anticorps *in vitro*.

L'électrophorèse des protéines du sérum est un examen simple et essentiel pour renseigner sur la proportion globale et la distribution des anticorps dans le sérum. Des *dosages pondéraux* par classe et sous-classe peuvent être réalisés séparément.

Les tests ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) sont les tests les plus couramment utilisés pour détecter des anticorps spécifiques d'un Ag particulier. Ils reposent sur l'immobilisation d'un antigène, en général sur du plastique (polystyrène), l'antigène servant ensuite à capturer spécifiquement les anticorps correspondants présents dans un antisérum. Après lavage, les anticorps ayant interagi avec l'antigène sont eux-mêmes détectés par d'autres anticorps dirigés contre la partie constante des anticorps précédents.

La radio-immunoassay (RIA) constitue une variante du test précédent. A la différence du test ELISA où l'anticorps secondaire est couplé à une enzyme permettant la détection en induisant une réaction colorée (peroxydase, phosphatase), dans le test RIA les anticorps secondaires permettant la détection sont couplés à des molécules radioactives.

ELISA et RIA peuvent être réalisés de manière *indirecte* ; dans ce cas des anticorps sont d'abord immobilisés sur une phase solide permettant la capture de l'antigène. Le sérum à tester est ensuite présenté à l'antigène ; s'il contient des anticorps spécifiques de l'antigène, ceux-ci seront détectés dans un dernier temps par des anticorps marqués, eux-mêmes spécifiques des anticorps humains.

Des tests de *compétition* peuvent être réalisés dans le cadre des tests ELISA ou RIA. Dans ce cas l'antigène est immobilisé et l'on étudie la capacité du sérum à déplacer l'interaction d'un sérum, ou d'un anticorps monoclonal, de référence marqué avec l'antigène.

Les anticorps peuvent être purifiés par *chromatographie d'affinité*. Les anticorps sont immobilisés sur une matrice solide présentant une forte affinité pour les anticorps. Ces matrices sont en général représentées par la protéine A ou la protéine G.

La présence d'anticorps peut être détectée en présence d'antigènes par réaction d'*agglutination*. Le même principe est appliqué au groupage sanguin dans les réactions d'hémagglutination. Enfin, la formation de complexes immuns entre anticorps et antigènes peut être détectée par *précipitation*.

Le test de Coombs direct permet de détecter la présence d'anticorps à la surface de *cellules*. Ces anticorps sont détectés par des anticorps anti-immunoglobuline.

Le test de Coombs indirect permet la détection dans un *sérum* à tester d'anticorps capables de se fixer à des cellules. Par exemple, pour détecter la présence d'IgG d'origine maternelle de spécificité anti-Rhésus dans le sang d'une femme Rhésus – ayant porté un fœtus

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Rhésus +, le sérum de la patiente est mis en présence d'érythrocytes de référence porteurs de l'antigène Rhésus. Après lavage permettant d'éliminer les anticorps n'ayant pas attaché les cellules, celles-ci sont agglutinées en présence d'anticorps anti-immunoglobuline (dans le cas où des anticorps se sont spécifiquement fixés à leur surface).

Les tests de Coombs direct et indirect sont également utilisés pour détecter la présence d'anticorps dirigés contre des médicaments pouvant s'attacher à la membrane des globules rouges et induire des anémies hémolytiques.

Un groupage ABO et Rhésus doit être effectué avant toute transfusion, à la recherche d'agglutinines irrégulières.

La greffe d'organes solides (rein, cœur) impose un *crossmatch* entre le sérum du receveur et les lymphocytes du donneur, à la recherche dans le sérum du receveur d'alloanticorps dirigés contre les cellules du greffon. Un *crossmatch* positif est une contre-indication à la greffe d'organe.

Des tests biochimiques sont également utilisés. Les antigènes à analyser peuvent être immobilisés sur des membranes de nitrocellulose. Le sérum à tester est mis en présence de ces membranes. Après lavage, les anticorps qui se sont déposés spécifiquement sur la membrane au niveau des antigènes immobilisés sont détectés grâce à des anticorps secondaires marqués par des enzymes. Cette procédure est appelée *immunoblot* ou *western-blot*. La méthode de western-blotting est la méthode de référence permettant le diagnostic de l'infection par VIH. Dans ce cas, des virus de référence sont dissociés en détergent (SDS), des protéines du virus sont séparées par électrophorèse et transférées sur un filtre de nitrocellulose. Ces filtres de nictrocellulose servent ensuite à détecter la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des patients à tester. La dénomination des antigènes d'origine virale dérive de leur masse moléculaire et donc de leur point de migration au cours de l'électrophorèse (gp160, gp120, gp41, p24, p17, etc.).

Les cellules productrices d'anticorps peuvent être immortalisées par fusion avec des cellules tumorales myélomateuses. Les hybrides ainsi formés sont appelés *hybridomes* et sécrètent en grande quantité un seul type d'anticorps. Ce type d'anticorps dérivant d'une seule cellule immortalisée pour en obtenir de grandes quantités est appelé anticorps monoclonal. Les anticorps spécifiques peuvent être également immortalisés à partir de leurs gènes, sans passer par le processus de fusion cellulaire. Une technique récente consiste à exprimer les gènes codant pour les anticorps à la surface de virus bactériophages ; les bactériophages-anticorps capables d'interagir avec un antigène sont ensuite isolés directement par leur capacité d'interaction spécifique. Cette technique est appelée *phage-display*.

Les méthodes d'immunodiffusion radiale et d'immunoélectrophorèse sont des méthodes classiques permettant essentiellement de caractériser l'isotype d'un contingent monoclonal d'anticorps, dans un sérum à tester.

B Analyse de la réponse T

1 *In vivo*

La meilleure analyse d'une réponse cellulaire de type T repose encore sur les réactions d'*intradermoréaction aux antigènes*.

L'antigène est injecté à l'aiguille fine sous l'épiderme. La lecture se fait 48 à 72 heures après l'injection. Les antigènes utilisés sont la tuberculine, la candidine, la streptokinase, la streptodornase, le tricophyton et la coccidividine.

Sur les six antigènes, un adulte doit répondre au moins à trois d'entre eux. La réaction est positive si le diamètre de la rougeur et/ou l'induration dépasse 2 mm.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

2 *In vitro*

a Analyse phénotypique

La réponse T étant une réponse cellulaire, celle-ci peut être étudiée en fonction de la composition des différentes sous-populations présentes dans le sang. Les lymphocytes portent des marqueurs de surface répertoriés, encore appelés « clusters de différenciation » ou CD *(fig. 1.6)*. Des anticorps monoclonaux ont été isolés et sont spécifiquement dirigés contre chaque CD. Pour le typage, les anticorps sont mis en présence des cellules, les anticorps marqués par des molécules fluorescentes sont ensuite analysés par méthode de *cytométrie en flux*. Cette méthode consiste à faire défiler une à une les cellules devant un rayon laser. Si les cellules sont marquées par un anticorps fluorescent, elles sont détectées par le système.

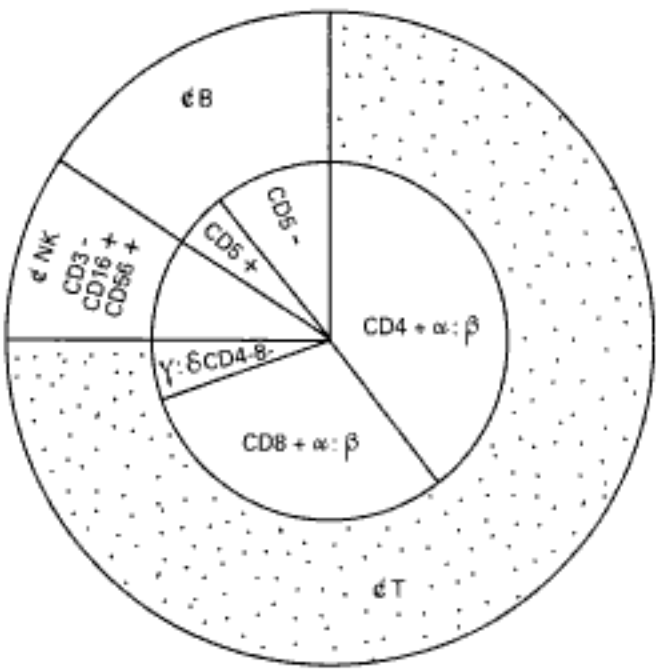


Figure 1.6 – Distribution des sous-populations lymphocytaires dans le sang périphérique. Les principaux marqueurs (présents ou absents) sont indiqués. Les lymphocytes CD4+ représentent en moyenne 900 cellules/mm^3 de sang total. Chez un sujet normal, cette valeur doit être supérieure à 450/mm^3 et inférieure à 1 600/mm^3 (1,6.10^9/L).

b Analyse fonctionnelle

Les *réponses prolifératives* des lymphocytes peuvent être testées :

— contre des mitogènes non spécifiques : phytohémagglutine ou PHA (spécifique des cellules T), concanavaline ou ConA (spécifique des cellules T), *pokeweed* (spécifique des cellules T et cellules B) ;

— en présence d'antigènes spécifiques comme la *toxine tétanique* ou les antigènes dérivés du *virus CMV* (la plupart des adultes ont été en contact avec le CMV). D'autres antigènes peuvent être testés, en fonction du contexte clinique et de leur disponibilité ;

— à l'aide de tests de prolifération des lymphocytes en présence d'autres cellules (en particulier en présence de cellules étrangères) : le test de réaction mixte lymphocytaire

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

(MLR) est un test réalisé dans le bilan des greffes de moelle osseuse permettant de détecter une réaction des lymphocytes du donneur contre des antigènes cellulaires du receveur (en particulier molécules HLA de classe II). Dans ce contexte, une réaction de MLR positive est un élément prédictif de réaction sévère du greffon contre l'hôte (GVH) et conduirait à contre-indiquer la greffe.

Les lymphocytes peuvent être également étudiés en fonction de leur capacité à produire des messagers solubles ou *cytokines* en réponse à une stimulation spécifique ou non spécifique. Les cytokines sont détectées *in vitro* après stimulation par test ELISA ou bien par dosage de l'ARN messager qui les code.

Les capacités de *cytotoxicité* peuvent être également étudiées. Des cibles cellulaires sont marquées au chrome^{51} et mises en présence de lymphocytes T CD8 ou de cellules NK. La destruction des cibles cellulaires est mise en évidence par le relargage du radioélément dans le surnageant de la culture cellulaire.

C Analyse des autres types cellulaires

1 Neutrophiles et macrophages

Le compte cellulaire est également réalisé par cytofluorométrie.

Des fonctions de bactéricidie peuvent être étudiées *in vitro* ainsi que la phagocytose (injection de billes de latex, test au nitro-bleu de tétrazolium).

2 Cellules NK

Trois types de tests peuvent être utilisés :
— test de cytotoxicité contre des lignées tumorales de référence ;
— test de cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) : les cellules NK, les neutrophiles et les macrophages portent des récepteurs pour le fragment constant des anticorps et peuvent donc être armés d'un anticorps de surface pour engager une cible. Cette stratégie permet d'activer un grand nombre de cellules différentes contre un antigène donné *in vivo* ;
— cytofluorométrie : les cellules NK sont CD3–, CD16+, CD56+ *(fig. 1.6)*.

3 Mastocytes

On utilise un test cutané à la recherche de réaction immédiate.

4 Eosinophiles

On fait appel aux méthodes suivantes :
— cytofluorométrie ;
— les éosinophiles peuvent être responsables de réaction d'ADCC. Ils peuvent être dirigés vers la cible par les anticorps de surface, la cytotoxicité intervenant essentiellement par le déversement du contenu des granules contenus dans l'éosinophile. Les éosinophiles joueraient ainsi un rôle essentiel dans la défense antiparasitaire ; un syndrome rare d'hyperéosinophilie primitive peut s'accompagner de destructions tissulaires massives ;
— tests cutanés : dans une moindre mesure que les mastocytes, les éosinophiles participent aux phénomènes allergiques.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Ouvrages de référence

Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. Immunobiology. 4th edition. London : Current Biology Publications, Garland Publishing, 1999. *Ouvrage de référence très récent, à la fois exhaustif et didactique. Il existe une version française (Janeway CA, Travers P. Immunobiologie. De Boeck Université).*

Revillard JP. Immunologie. 3e édition. Bruxelles : De Boeck Université, 1998. *Ouvrage réalisé avec la collaboration de l'association des enseignants d'Immunologie de langue française, et qui s'adresse d'abord aux étudiants.*

Il faut également citer les dernières éditions de grands classiques publiés sous la direction de : JF Bach, Flammarion, Médecine-Sciences, 3e édition, 1999 ; IM Roitt. Bruxelles : De Boeck Université, 2e édition, 1997 ; et WE Paul. New York : Raven Press. *Le dernier cité s'adresse aux spécialistes.*

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 2

Immunité humorale adaptative : lymphocytes B, immunoglobulines

Guy Gorochov

Les anticorps (Ac) ou immunoglobulines (Ig) sont produits par les cellules B. Cette production représente la contribution majeure des cellules B à la réponse immunitaire adaptative.

Les anticorps présentent des parties variables, ou régions V, qui interagissent avec l'antigène. Comme son nom l'indique, cette partie de la molécule diffère d'un anticorps à l'autre et une énorme diversité d'anticorps peut être générée.

L'origine de la diversité des anticorps repose sur un mécanisme de réarrangement de segments de gènes aboutissant, dans chaque lymphocyte en développement, à la création d'un gène codant pour une région V originale, durant le développement de cette cellule B.

L'anticorps interagit avec l'antigène (Ag) par sa partie variable, mais des fonctions effectrices du système immunitaire dépendent de la partie constante de l'anticorps, dont il n'existe, chez l'homme, que cinq types différents, définissant cinq isotypes, ou classes, différentes. Chaque classe est spécialisée dans un mécanisme effecteur particulier.

Les cellules B ne sécrètent des anticorps qu'après avoir été stimulées par l'antigène, qu'elles reconnaissent grâce à leur récepteur de surface (BCR), qui n'est autre qu'un anticorps membranaire servant de récepteur à l'antigène.

I Structure des immunoglobulines

Les anticorps sont des complexes polypeptidiques de haut poids moléculaire (150 kDa). Chaque anticorps est composé de quatre chaînes polypeptidiques comprenant deux chaînes légères (L) identiques et deux chaînes lourdes (H) identiques.

Les chaînes légères ont un poids moléculaire unitaire de 25 000 Da, les chaînes lourdes ont, selon la classe, un poids moléculaire de 50 000 à 70 000 Da. Les quatre chaînes sont associées par des liaisons covalentes et non covalentes *(fig. 2.1)*.

Chaque chaîne est divisée en régions variables (V) et constantes (C). La partie variable est située à la région NH2-terminale des chaînes polypeptidiques H et L ; ces régions sont respectivement appelées VH ou VL. Les régions constantes correspondantes sont appelées CH ou CL.

Chaque chaîne est constituée par la répétition de domaines, dits « domaines anticorps » de structure sensiblement identique. Ce sont des domaines globulaires formés par le

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

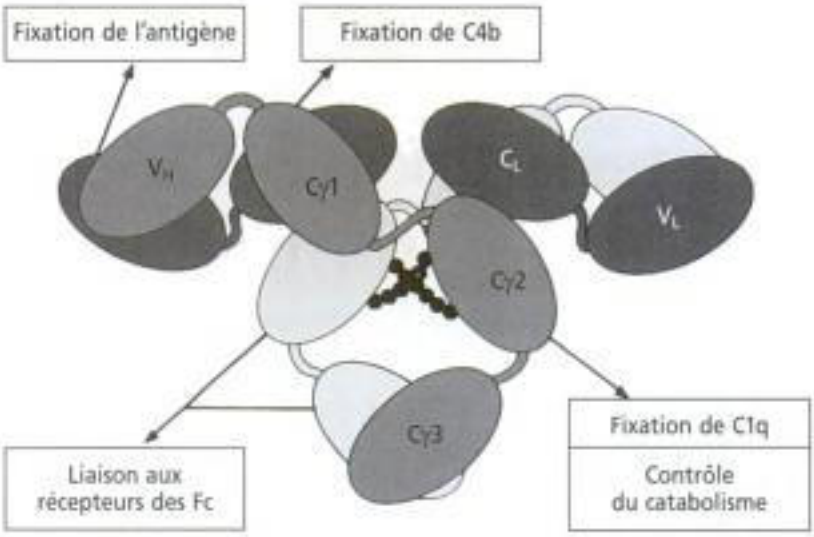


Figure 2.1 – Structure d'une IgG.
■ : chaînes légères ; ■ et □ : chaînes lourdes (même si les deux chaînes lourdes d'un anticorps sont absolument identiques) ; ■ : sucres fixés au domaine Cγ2.
Tous les anticorps ont une structure similaire, à l'exception des IgM et IgE qui possèdent un 4e domaine constant sur la chaîne lourde (rèspectivement appelés Cμ4 et Cε4) (d'après Roitt IM. Immunologie. Paris : éd. Pradel, 1990).

repliement en « sandwich » de feuillets β-plissés, le repliement étant stabilisé par un pont disulfure intrachaîne *(fig. 2.2)*.

Les chaînes L ont une structure générale similaire pour tous les anticorps et n'ont que deux domaines, un domaine VL et un domaine CL. Les chaînes H ont toutes un domaine VH unique associé à trois domaines CH (dans le cas des chaînes γ, δ, et α), ou bien à quatre domaines CH (dans le cas des chaînes μ et ε).

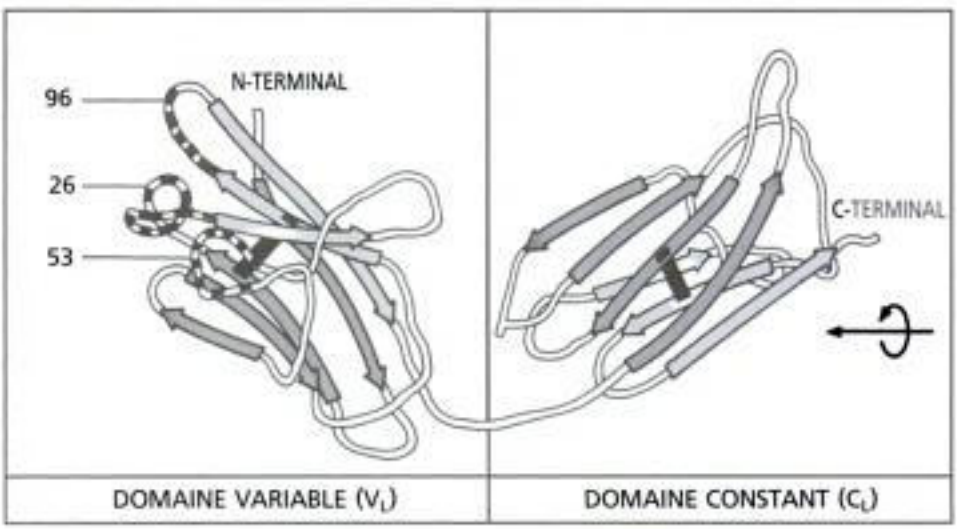


Figure 2.2 – Schéma de base des repliements des domaines variables et constants d'une chaîne légère. Chaque domaine est constitué par le repliement en « sandwich » d'un feuillet β-plissé (flèche) maintenu fermé par un pont disulfure intracaténaire. Cette structure est caractéristique de tous les domaines Ig. Les boucles hypervariables sont indiquées par les régions en pointillés, n° 96 appartient à la boucle CDR3, 53 à CDR2 et 26 à CDR1 (d'après Roitt IM. Immunologie. Paris : éd. Pradel, 1990).

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Les *régions hypervariables* des anticorps sont exposées à l'extrémité de chaque domaine VL et VH. Ces régions hypervariables sont représentées par de petites boucles dénommées CDR *(complementary determining regions)*. Chaque domaine VH ou VL porte trois boucles CDR. Quand VH et VL sont associés pour former un anticorps complet, le site de liaison à l'antigène est donc formé par six boucles CDR.

Les domaines constants sont dénommés CH1, CH2 et CH3 (ainsi que CH4 dans le cas des chaînes μ et ε). Le domaine CH1 d'une IgG peut être plus précisément dénommé Cγ1.

Le groupement CH2 porte fréquemment des groupements carbohydrates qui définissent des *différences allotypiques* entre les anticorps *(fig. 2.1)*.

II Isotypes ou classes d'anticorps

Les isotypes sont identiques chez les individus d'une même espèce. Ils sont définis par le type de la région constante utilisée.

A Isotypes des chaînes lourdes

Ils définissent les cinq classes principales : IgG, IgM, IgA, IgD et IgE. Ces cinq classes d'anticorps diffèrent donc par leur chaîne H.

Il existe plusieurs chaînes H différentes, qui sont définies par des lettres grecques.

Dans la classe IgG et dans la classe IgA, on définit des sous-classes : IgG1 à 4 (chaînes γ1, γ2, γ3, γ4), IgA1 et IgA2 (chaînes α1, α2).

On parle de sous-classes quand les parties constantes sont très similaires. Par exemple, il y a peu de différences entre une IgG1 et une IgG2 du point de vue de leurs régions constantes, alors qu'elles sont plus différentes d'une IgE ou d'une IgM.

Chacune des portions constantes définissant les classes et les sous-classes est codée par un gène différent (voir annexe pour la définition d'un gène d'Ac).

B Isotypes des chaînes légères

Il n'existe que deux types de chaînes légères (L) : kappa (chaîne κ) ou lambda (chaîne λ).

Un anticorps particulier ne comporte qu'un seul type de chaîne (L).

Chez l'homme, la majorité (environ 60 %) des anticorps utilisent des chaînes κ.

III Principales caractéristiques biochimiques

Elles sont résumées dans le *tableau 2.1*.

Chaque anticorps peut être clivé au niveau de sa région charnière par des enzymes protéolytiques.

Le clivage par la *papaïne* catalyse une coupure du côté N-terminal de la région charnière, avant le pont disulfure reliant les deux chaînes lourdes. Cette coupure génère trois fragments : deux fragments *Fab* (car ce sont les fragments qui conservent la capacité de lier l'anticorps ; *ab = antibodies*) et un fragment *Fc (fig. 2.3)*.

Le clivage par la *pepsine* catalyse une coupure également au niveau de la région charnière

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 2.1 – Principales caractéristiques biochimiques des immunoglobulines en fonction de la sous-classe ou de la classe.

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	IgD	IgE
Chaîne H	γ1	γ2	γ3	γ4	μ	α1	α2	δ	ε
Chaîne L	κ ou λ	κ ou λ	κ ou λ	κ ou λ	κ ou λ	κ ou λ	κ ou λ	κ ou λ	κ ou λ
PM (kDa)	146	146	165	146	970	160	160	184	188
Nbre de domaines constants sur H	3	3	3	3	4	3	3	3	4
1/2 vie (jours)	21	21	7	21	5	6	6	3	2,5
Concentration sérique (mg/mL)	9	3	1	0,5	1,5	3,0	0,5	0,03	5×10^{-5}

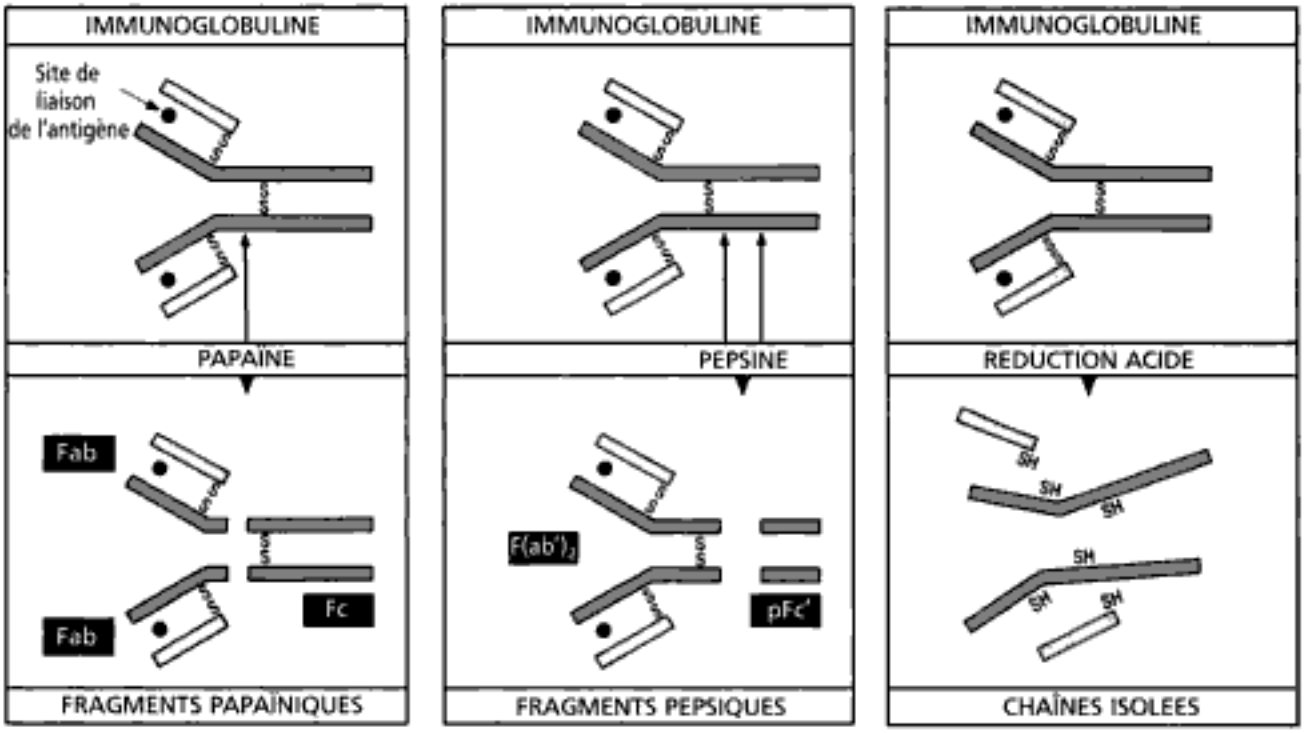


Figure 2.3 – Dégradation et protéolyse d'une immunoglobuline (d'après Roitt IM. Immunologie. Paris : éd. Pradel, 1990).

ainsi qu'au niveau du domaine CH2, mais du côté C-terminal de la région charnière. Dans ce cas le clivage aboutit à la génération de différents fragments constants et d'un seul fragment *Fab'2* (dénommé ainsi car il représente deux fragments Fab reliés entre eux, de manière covalente, par deux ponts disulfures) *(fig. 2.3)*.

Une immunoglobuline complète est *divalente* puisqu'elle possède deux sites de fixation à l'antigène. Ces deux sites étant strictement identiques, ils interagissent avec le même antigène.

Un fragment Fab d'immunoglobuline est monovalent. Le fragment Fab'2 est lui divalent.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

A IgG

Elles représentent l'exemple type de la structure des Ig.

Leur poids moléculaire est de 150 000 kDa en moyenne. Elles migrent en électrophorèse dans la zone des gammaglobulines et représentent environ 85 % des Ig sériques.

La différence de poids moléculaire pour les IgG3 s'explique par un domaine Cγ1 beaucoup plus long.

B IgM

Elles forment des pentamères de la sous-unité de base qui est formée par deux chaînes H et deux chaînes L *(fig. 2.4)*. A la différence de la chaîne γ des IgG qui ne comporte que trois domaines constants, les chaînes μ des IgM en comportent quatre. Pour former des pentamères, les parties constantes sont reliées entre elles par des ponts disulfures au niveau des domaines Cγ3 et Cγ4.

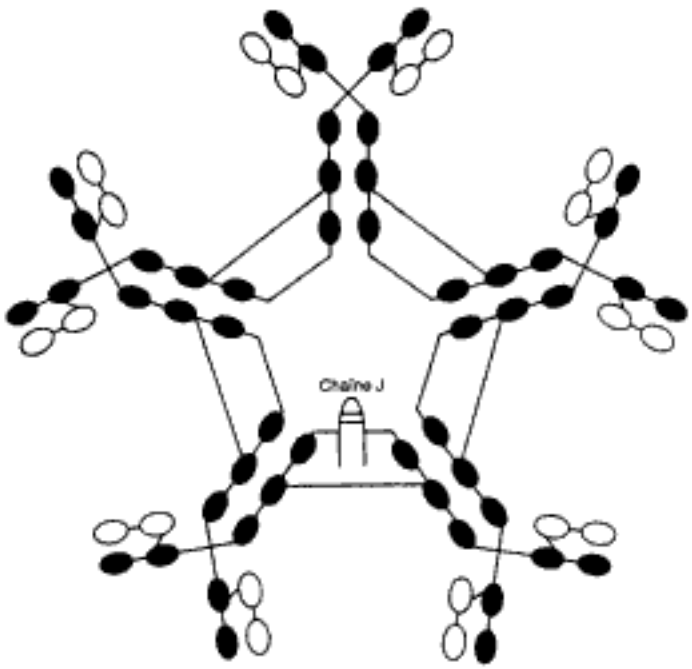


Figure 2.4 – Structure pentamérique de l'IgM.

Il existe un peptide supplémentaire appelé *chaîne J*, attaché également de manière covalente par l'intermédiaire de ponts disulfures aux pentamères d'IgM. Dans certains cas la chaîne J peut être substituée par un autre anticorps IgM, réalisant ainsi un complexe hexamérique.

Une IgM pentamérique présente donc dix sites possibles d'interaction avec l'antigène.

Les IgM sont synthétisées de manière précoce au cours de la réponse humorale et présentent en règle générale une *faible affinité* pour l'antigène. Cette faible affinité est compensée par leur caractère multimérique qui permet d'augmenter l'*avidité* globale du complexe.

Les IgM reconnaissent fréquemment des *épitopes répétitifs*, comme ceux des *antigènes polysaccharidiques* exprimés à la surface des bactéries.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Le rôle de la chaîne J est d'induire la polymérisation initiale des IgM dans le plasmocyte qui les sécrète.

C IgA

Les IgA se trouvent sous forme monomérique dans le plasma.

Dans les liquides de sécrétion biologiques, les IgA existent de manière prédominante sous forme de dimères (plus rarement sous forme de monomères, de trimères voire de polymères). Les IgA sécrétoires ou IgAS sont attachées par deux au niveau de leurs domaines Cα3 par un pont disulfure et par l'intermédiaire d'une chaîne J, attachée également à chacun des domaines Cα3.

Un peptide supplémentaire est associé aux dimères d'IgAS, la *pièce sécrétoire*, ou composant sécrétoire (S) *(fig. 2.5)*.

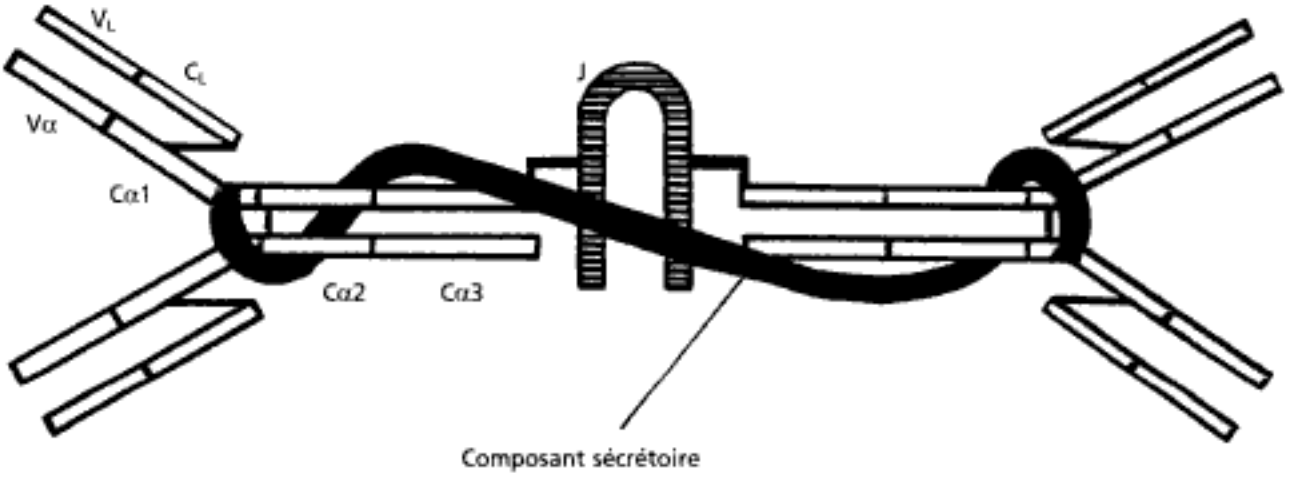


Figure 2.5 – IgA sécrétoire comprenant deux IgA, une pièce S (ou composant sécrétoire) et une chaîne J.

Les IgAS sont synthétisées par des plasmocytes se trouvant à proximité des épithélia. La pièce J est également d'origine plasmocytaire. Le dimère ainsi formé est capté par la cellule épithéliale grâce à un récepteur pour les immunoglobulines. Le récepteur complexé aux dimères d'IgAS est internalisé par la cellule épithéliale, puis partiellement clivé, avant d'être sécrété dans le liquide biologique concerné (sécrétion digestive, lacrymale, respiratoire, etc.) *(fig. 2.6)*.

L'IgAS est donc composée de deux IgA, une pièce J d'origine plasmocytaire ainsi qu'une pièce S d'origine épithéliale. Le rôle de la pièce S est d'une part d'assurer le transport du dimère d'IgA à travers la barrière intestinale, mais également de stabiliser le dimère en le protégeant partiellement des attaques protéolytiques.

D IgD

Elles sont présentes à l'état de traces dans le sérum. En revanche, l'IgD est comme l'IgM exprimée à la surface des lymphocytes B matures avant leur différenciation terminale en plasmocytes. En effet, les plasmocytes sécrètent des immunoglobulines sans les exprimer à leur surface.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

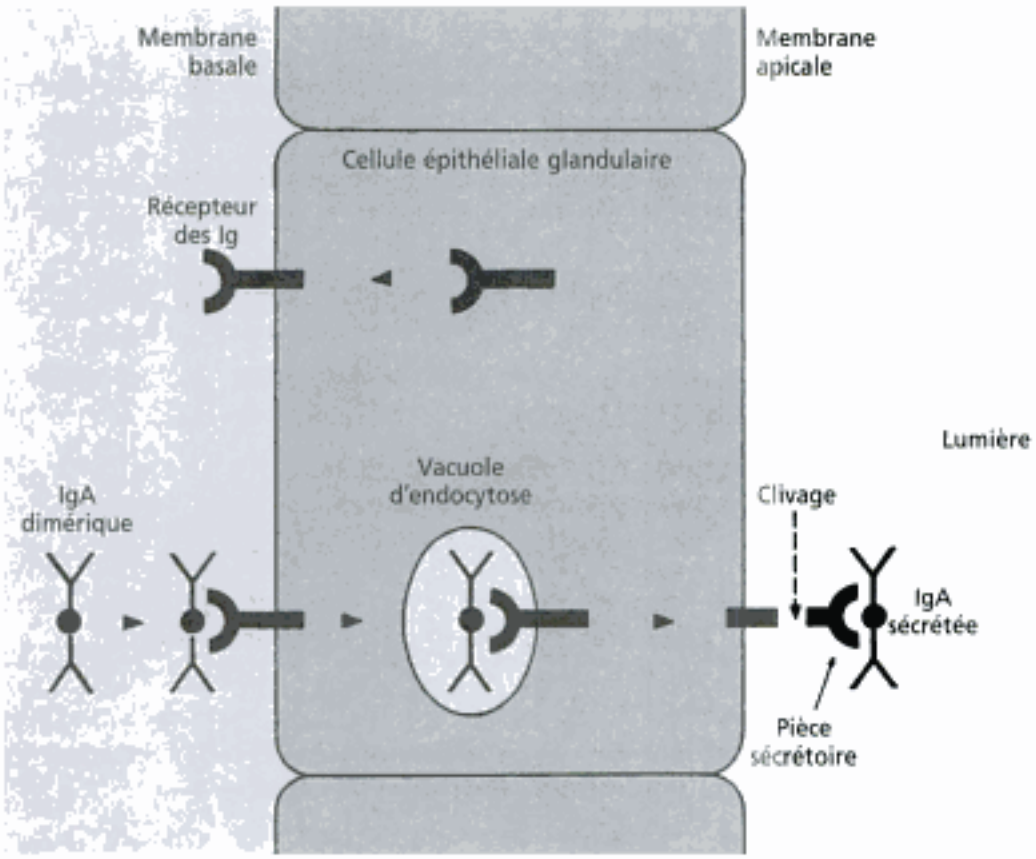


Figure 2.6 – Transport des IgA à travers l'épithélium digestif. La cellule épithéliale endocytose le dimère grâce au poly-Ig-récepteur qui sera clivé au pôle apical. Le transport spécifique des IgG à travers le placenta implique vraisemblablement un mécanisme similaire (d'après Roitt IM. Immunologie. Paris : éd. Pradel, 1990).

E IgE

On les trouve en concentration sérique très faible chez le sujet normal. Les taux ne sont par forcément plus élevés chez les sujets atopiques car les IgE sont fréquemment fixées sur les mastocytes tissulaires.

Comme les IgA et les IgM, elles sont particulièrement riches en groupements polysaccharidiques.

Comme les IgM elles possèdent quatre domaines C.

IV Fonctions biologiques des anticorps

A Fonctions effectrices

Elles reposent sur l'interaction du fragment constant avec des récepteurs cellulaires ou d'autres molécules.

Les antigènes reconnus par les anticorps sont typiquement des antigènes *d'origine bactérienne, polysaccharidiques,* des protéines (typiquement des *toxiques*).

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Il est possible d'induire par immunisation des anticorps contre une grande variété de molécules :
— *récepteurs* cellulaires ;
— *haptènes* (petites molécules) immobilisées sur des porteurs ou *carriers* ;
— médicaments...

L'antigène est reconnu directement, sous forme *soluble* et *native* (c'est-à-dire sans modification préalable).

Les épitopes présentés par les antigènes peptidiques sont le plus souvent *conformationnels*, c'est-à-dire qu'ils dépendent de la structure secondaire de la protéine.

Les anticorps peuvent aussi reconnaître des épitopes *linéaires*, définis pour une séquence d'acides aminés. Un épitope linéaire dépend uniquement de la structure primaire d'une protéine.

1 Activation du complément

L'activation passe par la voie classique après formation de complexes immuns ou par la voie alterne. Les IgM sont particulièrement efficaces pour activer le complément. En revanche, les IgGA2, les IgD et les IgE n'activent pas le complément.

2 Liaison aux récepteurs cellulaires

Ces récepteurs pour le fragment Fc des Ig sont appelés RFc. On connaît des récepteurs pour chaque classe d'immunoglobulines, sauf pour les IgD.

Il y a trois types de récepteurs pour le Fc des IgG (RFcγ de types I, II ou III) qui sont classés en fonction de leur affinité pour les IgG et de leur répartition cellulaire. On les trouve présents sur les monocytes, les macrophages, les polynucléaires, les plaquettes, les cellules NK et pour certains sur les lymphocytes B.

L'interaction de l'antigène avec un anticorps immobilisé sur un RFc peut entraîner l'activation de la cellule et induire une réponse effectrice.

Les cellules exprimant des anticorps peuvent s'engager dans des phénomènes de cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC).

Les IgE ont deux types de récepteurs, un récepteur de haute affinité présent sur les mastocytes et les basophiles. L'agrégation par l'antigène d'au moins deux molécules d'IgE de surface, et donc des RFc qui les portent, est responsable de l'activation de la cellule (aboutissant par exemple à la dégranulation mastocytaire).

Un récepteur de basse affinité pour les IgE est présent sur d'autres types cellulaires (lymphocytes B, monocytes, plaquettes, éosinophiles).

3 Transfert placentaire

IgG1, IgG3, IgG4 et à moindre degré IgG2 sont capables de traverser le placenta *(fig. 2.7)*.

B Fonctions anticorps

Elles dépendent de l'interaction des domaines variables avec l'antigène : VH + VL = région variable de l'anticorps. La région variable comprend une région hypervariable, exposée à l'extrémité de l'immunoglobuline et composée de boucles CDR.

Les mêmes termes sont utilisés pour désigner des éléments différents. Par exemple, segment génique VH (ADN) et domaine VH de l'anticorps (protéine). Le segment VH seul (sans D et J) ne code pas pour un domaine V. Egalement : région CDR3 sur un transcript (ARN) et boucle CDR3 correspondante de la partie hypervariable (protéine).

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

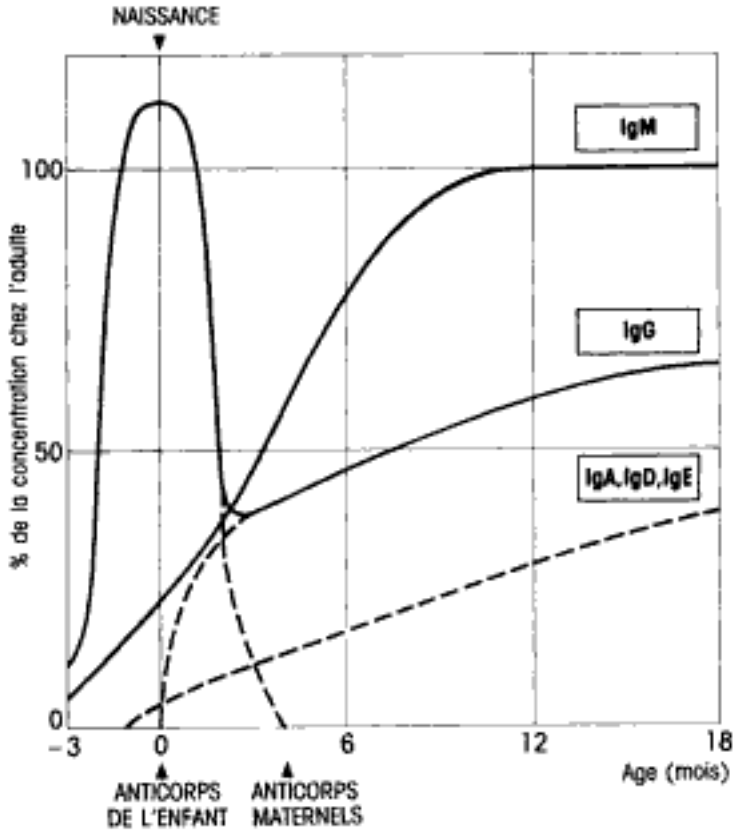


Figure 2.7 – Evolution des concentrations d'immunoglobulines sériques humaines au cours de la période pré et postnatale (d'après Hobbs JR, 1969. Immunology and development, Adinolfi M, ed., p. 118. Heinemann, London).

Les forces unissant antigènes et anticorps sont de quatre types :
— forces de Van der Waals ;
— forces électrostatiques ;
— liaisons hydrogène ;
— liaisons hydrophobes.

1 Récepteur des cellules B (BCR)

Le BCR joue un rôle important dans la différenciation des lymphocytes B.

L'Ig de surface est associée à un hétérodimère de faible poids moléculaire Igα/Igβ (CD79a/CD79b), qui joue le rôle des molécules CD3 pour le TCR et assure la transduction du signal au LyB après rencontre avec l'antigène *(fig. 3.1)*.

IgM et IgD peuvent être coexprimées à la surface des lymphocytes B. Le dernier domaine constant des anticorps de surface est allongé d'une courte portion transmembranaire.

L'interaction entre BCR et Ag active le lymphocyte B et entraîne l'expression de B7.1 et B7.2 et l'internalisation de l'antigène, qui est dégradé pour être présenté aux lymphocytes T (phase 1 de la *figure 2.8*).

Le lymphocyte B ne peut achever son « programme » d'excrétion d'Ig de haute affinité (IgG en particulier) qu'en collaboration avec le lymphocyte T CD4 (phase 2 de la *figure 2.8*).

Le lymphocyte T CD4 est activé par le lymphocyte B présentant l'Ag (signal 1) et la

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

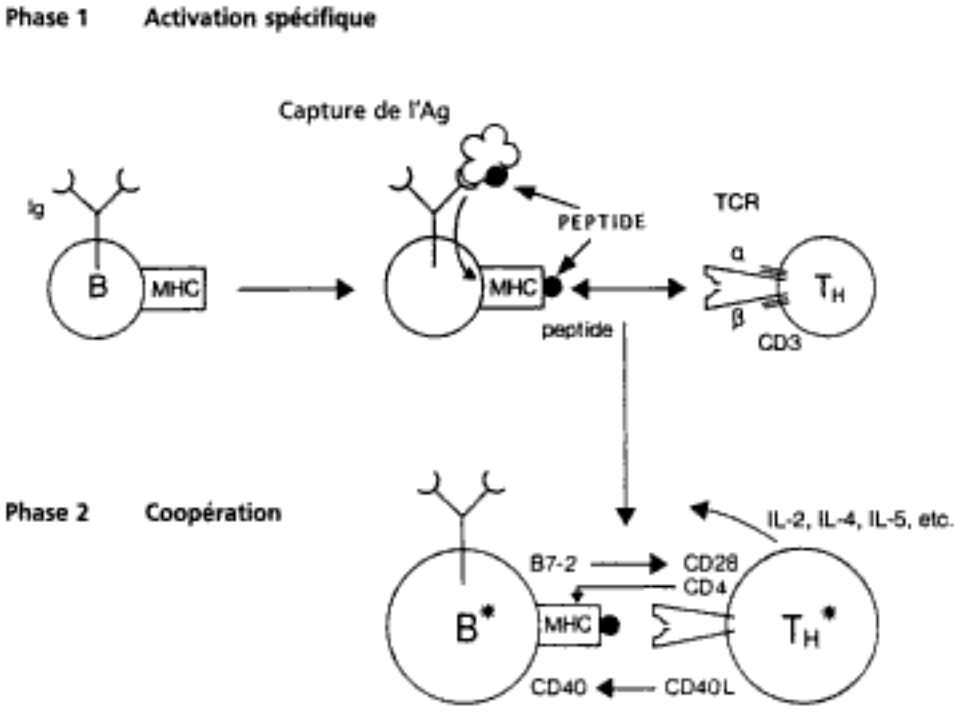


Figure 2.8 – Collaboration entre les cellules T auxiliaires ou « T *helper* » (TH) avec les cellules B pour l'induction de réponses contre des antigènes T dépendants. L'antigène est capté par l'anticorps de surface du lymphocyte LyB, internalisé, apprêté *(processing)* et présenté à la surface du même B sous forme de peptides complexés au CMH de classe II. L'engagement du TCR et de la molécule CD4 du lymphocyte T active ce dernier (*) et induit une expression de CD40L. Par ailleurs, la cellule B activée (*) surexprime le ligand de CD28, B7-2. L'interaction réciproque des deux cellules activées induit notamment la commutation de classe (B) et la sécrétion de lymphokines.

molécule B7 (signal 2). En réponse, le T CD4 exprime CD40L et des facteurs solubles qui permettent la différenciation terminale du lymphocyte B en plasmocyte ou lymphocyte B mémoire.

2 Ig solubles

Les principales fonctions biologiques des anticorps sont résumées dans le *tableau 2.2*.

V Génétique et origine de la diversité des anticorps

Il existe trois niveaux de diversité :
— diversité *isotypique* (déjà décrite) ;
— diversité *allotypique* : il s'agit, pour un même isotype, de différences d'un sujet à l'autre, indépendantes de la fonction anticorps et déterminées génétiquement. La base moléculaire en est une substitution d'un acide aminé par un autre. Ces déterminants allotypiques peuvent être reconnus par des anticorps spécifiques : on connaît le marqueur Inv des chaînes kappa ; sur les IgG, l'allotype Gm, sur les IgA2, l'allotype Am ;
— diversité *idiotypique* : les idiotypes correspondent aux déterminants antigéniques associés au site anticorps. Ils sont donc particuliers à chaque Ig. Au cours de la maturation de la réponse immunitaire, un lymphocyte B donné exprime d'abord un anticorps de

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 2.2 – Principaux effets biologiques des anticorps en fonction de la classe ou de la sous-classe.

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	IgD	IgE
Active la voie classique du C	++	+	+++	–	+++	–	–	–	–
Voie alterne du C	–	–	–	–	–	+	–	–	–
Passage transplacentaire	+++	+	++	±	–	–	–	–	–
RFc sur macrophages et autres phagocytes	+	–	+	–	–	+	+	–	+
RFc de haute affinité (type I) sur mastocytes et basophiles	–	–	–	–	–	–	–	–	+++
Réagit avec la protéine A du staphylocoque	+	+	±	+	–	–	–	–	–
ADCC par cellules NK	++	–	++	+	–	+	+	–	–
Neutralisation	++	++	++	++	+	++	++	–	–
Opsonisation	+++	–	++	+	–	+	+	–	–

type IgM, représentant une spécificité idiotypique particulière. Suite à une deuxième stimulation par l'antigène et grâce à la coopération entre lymphocytes B et lymphocytes T, le même lymphocyte B se met à sécréter non plus un anticorps d'isotype IgM, mais un anticorps d'isotype IgG (éventuellement A ou E). Au cours de ce phénomène dit de commutation de classe *(class-switch)*, les parties variables de l'anticorps sont conservées et les déterminants idiotypiques ne changent donc pas. Les déterminants idiotypiques représentant des séquences originales, inconnues du soi, il est possible d'induire des anticorps anti-idiotype.

A Bases génétiques

Le locus comprenant les segments de gènes correspondant aux chaînes lourdes est situé sur le chromosome 14, le locus des chaînes κ est situé sur le chromosome 2, le locus des chaînes λ est situé sur le chromosome 22.

Chaque cellule de l'organisme hérite de ces loci, mais à l'état germinal les segments de gènes présents dans un locus ne sont pas fonctionnels.

Dans chaque lymphocyte B un remaniement génétique, appelé *réarrangement génique*, va s'opérer, aboutissant à l'assemblage d'une part d'un gène fonctionnel codant pour une chaîne lourde et, d'autre part, d'un gène fonctionnel codant pour une chaîne légère *(fig. 2.9)*.

Dans le locus des chaînes lourdes, il existe à l'état germinal de nombreux segments génétiques V (dénommés VH) dispersés le long du locus (65 segments VH), ils sont suivis par 27 petits segments dits de diversité ou segments D, et enfin par 6 segments dits de jonction ou segments J. Les segments génétiques codant pour les parties constantes se trouvent situés encore plus en aval, donc en 3' des segments J. On trouve dans l'ordre les gènes codant Cμ, Cδ, Cγ3, Cγ1, Cα1, Cγ2, Cγ4, Cε1, Cα2.

Sous l'influence des produits des gènes *RAG-1* et *RAG-2* qui entrent dans le complexe de la recombinase, un réarrangement VDJ va être assemblé ; le gène VDJ ainsi construit peut coder pour un domaine variable entier d'une chaîne lourde. La recombinase reconnaît des

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

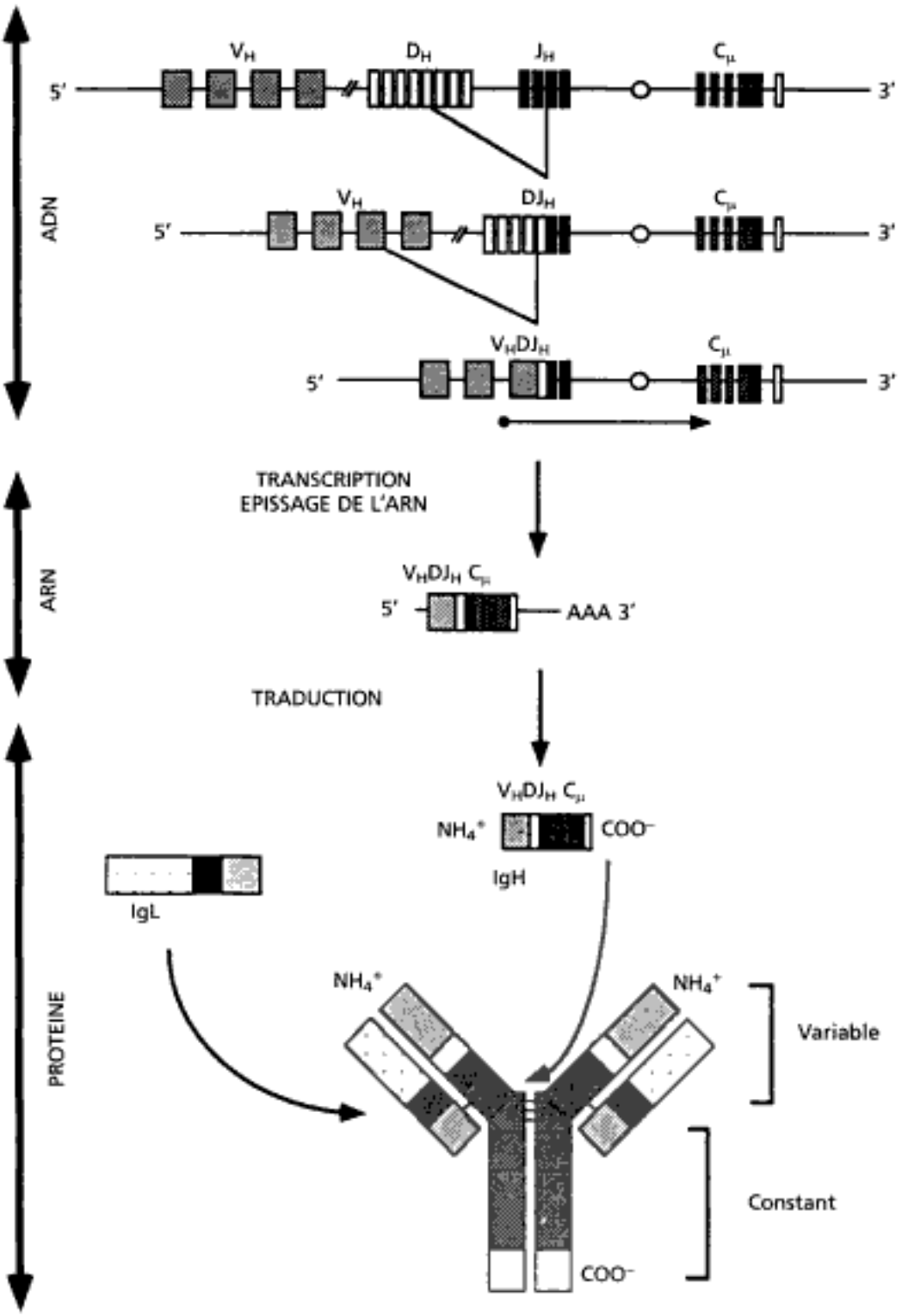


Figure 2.9 – Recombinaison et expression du gène codant pour la chaîne lourde d'une immunoglobuline. L'assemblage du gène par recombinaison de l'ADN au niveau du locus IgH a lieu dans un ordre chronologique : d'abord juxtaposition d'un segment JH et d'un segment DH, puis juxtaposition entre un VH et le DJ préalablement formé. Le gène VH ainsi formé est transcrit en ARN. La séquence codant pour la partie constante (ici Cμ, correspondant à la partie constante d'une IgG) est rapprochée de la séquence VDJ par épissage des transcrits primaires. Les transcrits matures sont traduits en chaînes protéiques, la chaîne lourde s'associe dans le plasmocyte à une chaîne légère (aussi produite après réarrangement du locus correspondant) pour former l'immunoglobuline (d'après Honjo T, Alt FW. Immunoglobulin Genes. Academic Press, 1995).

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

signaux de recombinaison (correspondant à des séquences particulières sur l'ADN) situés de part et d'autre des segments V, D et J.

Dans le lymphocyte B en cours de maturation, la recombinase catalyse donc la coupure de l'ADN chromosomique en 5' d'un segment J et en 3' d'un segment D. L'ADN se trouvant entre le segment D et les segments J est éliminé pour accoler D à un J choisi au hasard *(fig. 2.9)*.

Dans un deuxième temps, une coupure en 3' d'un segment V est réalisée, ainsi qu'une coupure en 5' du segment DJ. Après élimination de l'ADN, V est accolé à DJ pour aboutir à la formation d'un gène de chaîne lourde fonctionnelle comprenant un exon VDJ codant pour la partie variable, suivi à distance, en 3', par des exons codant pour les parties constantes (exons Cμ, Cδ, etc.).

Ce gène fonctionnel est transcrit en ARN sous forme de *transcripts primaires* qui sont épissés pour éliminer l'intron se trouvant entre JH et Cμ (ainsi que les petits introns se trouvant au sein de Cμ).

Le *transcript mature* comprend les séquences VDJC accolées dans le même cadre de lecture et code pour une chaîne lourde entière, VDJ codant pour la partie variable, C codant pour les domaines constants.

En parallèle, le lymphocyte B réarrange un locus de chaîne légère, de manière à fabriquer un gène codant pour une protéine à associer à la chaîne lourde. L'organisation du locus κ et du locus λ est globalement similaire à celle du locus des chaînes lourdes, hormis l'absence de segment D.

B Commutation de classe ou *switch*

La réponse humorale est influencée par la présence de l'antigène. Au cours de la restimulation par l'antigène, deux phénomènes vont avoir lieu :
— commutation de classe ;
— hypermutation de la partie VDJ du gène de la chaîne lourde et de la partie VJ du gène codant pour la chaîne légère κ ou λ.

Les mêmes réarrangements VDJ sont globalement conservés, mais suite à la commutation de classe, les transcripts primaires incorporent d'autres séquences (Cα, Cε...) en remplacement de celles codant pour Cμ. Par exemple, un lymphocyte exprimant au cours de la réponse primaire des transcrits comprenant VH1-DH3-JH2 et Cμ (et fabriquant donc à partir de ce transcrit une chaîne peptidique lourde μ) va donc après commutation synthétiser des transcrits comportant VH1-DH3-JH2-Cγ1 (et donc synthétiser une chaîne lourde γ1, aboutissant après assemblage avec les chaînes légères à l'expression d'anticorps IgG1).

Au niveau cellulaire le déroulement des événements est le suivant : un lymphocyte B mature capte l'antigène grâce à son anticorps IgM de surface. *Le lymphocyte B activé sécrète des IgM = réponse primaire*. L'antigène est internalisé dans le lymphocyte B, dégradé et présenté, sous forme d'épitope à la surface des molécules HLA de classe II du lymphocyte B, aux lymphocytes T. Le lymphocyte T s'active en reconnaissant à la fois le complexe CMH-peptide grâce à son TCR et la molécule B7 du lymphocyte B grâce à son récepteur CD28. En réponse à cette activation, le lymphocyte T sécrète des cytokines comme l'IL-2, l'IL-4, l'IL-5, etc., et surexprime la molécule CD40L (CD40 ligand). CD40L interagit avec le récepteur CD40 du lymphocyte B. La *costimulation* du lymphocyte B via son récepteur CD40 et une nouvelle stimulation par l'antigène induit la commutation de classe *(fig. 2.10)*.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

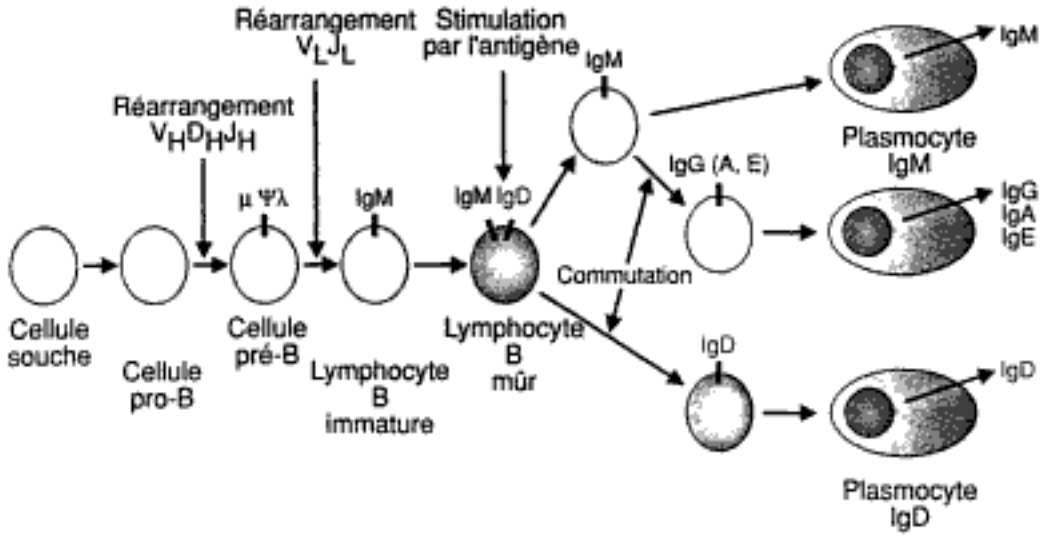


Figure 2.10 – Maturation de la lignée B. Les cellules pré-B expriment un pré-BCR formé par l'association d'une chaîne lourde μ avec une pseudo-chaîne légère (ψλ) ; la pseudo-chaîne légère est elle-même formée par l'association entre λ5 et Vpré-B. L'expression du pré-BCR est contemporaine de l'arrêt du processus de réarrangement du locus des chaînes lourdes (diminution de l'expression de RAG-1 et RAG-2), et d'une intense prolifération cellulaire. A l'étape suivante, les cellules B expriment à nouveau RAG-1/RAG-2 et réarrangent le locus des chaînes légères, permettant l'expression d'une IgM membranaire complète. La poursuite de la différenciation d'un lymphocyte B donné, soit en plasmocyte, soit en cellule mémoire, est ensuite dépendante de la présence de l'antigène. La commutation de classe dans la synthèse des Ig dépend de l'interaction avec des cellules T exprimant CD40L. *In vitro*, il a été démontré qu'une interaction CD40-CD40L prolongée favorise la différenciation en cellules B mémoires CD38–, CD20+ (qui ne figurent pas dans ce schéma) (d'après Levan-Petit I *et al.* Vol. 15. Paris : Flammarion, Médecine-Sciences, 1999 : 655).

Au décours de ce processus, la différenciation terminale de certaines cellules B est induite pour former deux types cellulaires distincts :
— plasmocyte sécréteur d'Ig de haute affinité (CD38+, CD20–) ;
— lymphocyte B mémoire (CD38–, CD20+), pouvant être ultérieurement restimulé par une nouvelle rencontre avec l'antigène.

C Origine de la diversité idiotypique des Ig

Il est important de comprendre que le nombre relativement limité de segments génétiques pouvant être assemblés pour coder pour les anticorps ne peut rendre compte à lui seul de l'énorme diversité d'anticorps qu'un individu peut générer.

En réalité, les séquences génétiques complètement originales sont créées au niveau des jonctions réalisées entre D et J et entre V et D. De la même manière, une diversité jonctionnelle est générée au niveau des jonctions V-J des gènes codant pour les chaînes légères.

Cette diversité s'explique par le fait qu'après coupure, les ligations entre les segments génétiques se réalisent de manière *imprécise*, entraînant décalages et ajout de bases *(fig. 2.11)*.

L'enzyme catalysant l'ajout de bases non présentes initialement dans la séquence germinale s'appelle *terminal deoxynucleotidyl transferase* (TDT).

Ces régions jonctionnelles au niveau de l'ADN codent pour l'une des boucles dites hypervariables, la boucle CDR3. C'est cette boucle qui présente la plus grande diversité en acides aminés, et sur laquelle repose l'essentiel de la diversité idiotypique.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

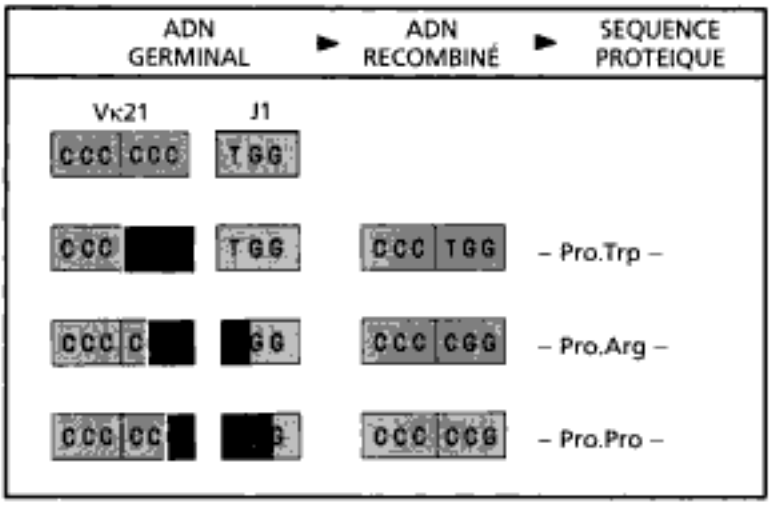


Figure 2.11 – Diversité de jonction entre deux segments de gène produisant trois séquences protéiques différentes. Le triplet éliminé est en tramé gris foncé (d'après Roitt IM. Immunologie. Paris : éd. Pradel, 1990).

La partie jonctionnelle de VDJ (au maximum quelques dizaines de paires de bases) code pour la boucle CDR3 de la chaîne lourde. La région jonctionnelle du segment VJ réarrangé dans le locus de la chaîne légère code pour la région CDR3 de la chaîne légère.

Les réarrangements des gènes codant pour la chaîne lourde et les réarrangements des gènes codant pour la chaîne légère survenant de manière indépendante, chaîne lourde et chaîne légère sont donc associées au hasard par un lymphocyte.

En résumé, la diversité idiotypique résulte de plusieurs phénomènes :
— famille de segments de gènes multiples ;
— recombinaison aléatoire entre V, D et J dans le locus H (un VH choisi au hasard parmi 65, un DH parmi 27 et un J parmi 6) et entre V et J dans le locus L ;
— hypermutation somatique des portions VDJ (H) et VJ (L) après leur réarrangement ; un lymphocyte ayant déjà été réarrangé VDJ (H) et VJ (L) introduit des mutations ponctuelles dans ces séquences d'ADN. Ce phénomène d'hypermutation somatique s'accompagne d'une intense prolifération cellulaire (formation d'un centre germinatif). Les mutations survenant au hasard, chaque cellule fille sera sensiblement différente de la cellule B initiale. Parmi ces cellules, la cellule capable de produire un anticorps muté présentant une très grande affinité pour l'antigène se verra mieux stimulée par ce dernier et promue dans son développement. Ce phénomène explique pourquoi une réponse primaire à l'anticorps IgM de faible affinité est suivie par une phase de réponse secondaire à anticorps IgG de plus haute affinité pour l'antigène (phénomène de maturation de l'affinité des anticorps pour l'antigène) ;
— diversité jonctionnelle ;
— combinaison aléatoire entre chaîne lourde et chaîne légère.

VI Diagnostic de clonalité

Il s'agit de déterminer le caractère polyclonal ou monoclonal d'une réponse anticorps.

Une réponse polyclonale est caractérisée par une synthèse d'anticorps provenant de clones de lymphocytes B différents. Les anticorps synthétisés sont donc différents par leur classe, leur sous-classe et leur idiotype. Une réponse polyclonale se traduit par une distribution

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

gaussienne de la zone des gammaglobulines lors de l'électrophorèse des protéines sériques.

A l'inverse, une *immunoglobuline monoclonale* présente une identité de charge électrique et de poids moléculaire, et donc une mobilité électrophorétique se traduisant par une bande fine migrant au niveau des bêta ou des gammaglobulines. Par immunomarquage, un seul type de chaîne légère κ ou λ sera détecté sur le clone cellulaire ayant subi une expansion. L'analyse par biologie moléculaire des gènes codant pour l'anticorps monoclonal retrouvera un seul type de séquence ADN ou ARN VDJ et un seul type de séquence VJ, codant respectivement pour la partie variable de la chaîne lourde et la partie variable de la chaîne légère.

Ouvrage de référence

Kabat database : http://immuno.bme.nwu.edu/ et les liens qu'on y trouve concernant les anticorps.

Annexe 2.1

Segments géniques

Dans le cas des gènes codant pour les immunoglobulines ou les TCR, ce sont les différentes portions de gènes qui peuvent être juxtaposées par recombinaison pour former un gène fonctionnel. On distingue les segments géniques V (variable), J (jonction), D (diversité).

Gènes d'immunoglobuline ou de TCR

Séquence d'ADN permettant la synthèse d'un ARN messager codant pour une chaîne polypeptidique complète. Par extension, on parle également de gènes pour les domaines constants car ces derniers sont synthétisés sans recombinaison préalable du matériel génétique correspondant. Une chaîne polypeptidique de TCR ou d'Ig est produite par un gène fonctionnel, c'est-à-dire ayant subi les recombinaisons nécessaires à la formation d'un gène complet.

Locus

Par exemple, le locus B du TCR (anciennement dénommé locus β) désigne l'ensemble des structures géniques (BV, BD, BJ et BC) présentes sur une portion de chromosome et susceptibles de coder pour une chaîne donnée (en l'occurrence la chaîne β).

Allélisme

Il existe pour certains gènes un polymorphisme dans la population. Ainsi un même segment génique localisé à un endroit donné sur un chromosome peut exister sous plusieurs formes, chez différents individus ; on parle dans ce cas de l'existence de différents allèles.

Haplotype

Désigne une combinaison d'allèles de différents gènes présents sur un locus. Ce terme s'applique tout particulièrement à une combinaison particulière d'allèles HLA.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 3

Cellules T et immunité cellulaire

Guy Gorochov

Alors que les pathogènes extracellulaires et leurs toxines peuvent être éliminés par les anticorps, les cellules T sont absolument nécessaires pour *contrôler les pathogènes intracellulaires et activer les réponses B* contre la plupart des antigènes.

Les cellules T classiques sont spécialisées dans la reconnaissance de fragments d'antigènes protéiques. Ces peptides sont présentés aux cellules T sous forme de complexes avec les produits du système majeur d'histocompatibilité.

Le concept de restriction de la reconnaissance par les produits du CMH repose sur l'existence de deux principaux types de cellules T (T CD4 et T CD8) qui reconnaissent les peptides présentés par deux classes différentes de produits du CMH (restriction à la classe II ou I, respectivement).

I Structure du récepteur T pour l'antigène (TCR)

A TCR αβ

Il existe une grande homologie de structure entre le TCR *(T cell receptor)* et la molécule d'anticorps *(fig. 3.1)*.

Le TCR est un *hétérodimère* constitué de deux chaînes polypeptidiques glycosylées. La plupart des cellules T expriment un TCR de type αβ (composé d'une chaîne α et d'une chaîne β).

Le TCR a la taille d'un Fab et son poids moléculaire est donc d'environ 50 000 daltons.

Chaque chaîne comporte deux domaines homologues structurellement à ceux des immunoglobules : un domaine dit variable (V) du côté N-terminal (extracellulaire et distal), un domaine dit constant (C) du côté C-terminal. Le domaine C se termine par une portion hydrophobe transmembranaire suivie d'une très courte portion intracytoplasmique. La portion dite variable du TCR (Vβ + Vα) lui confère sa spécificité antigénique.

B Complexe CD3/TCR

Le TCR n'est pas exprimé sous forme soluble, mais *toujours à la surface des lymphocytes T* en association avec d'autres protéines.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

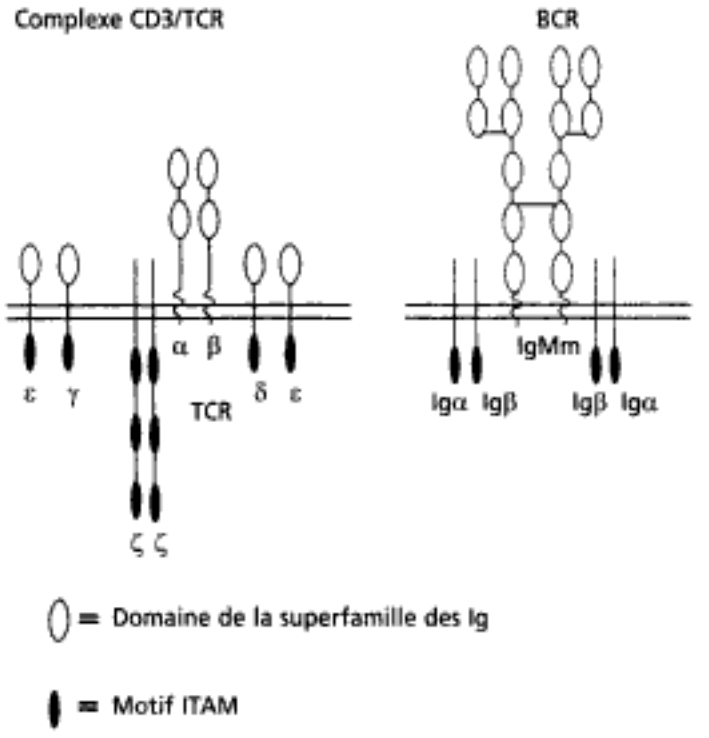


Figure 3.1 – Récepteurs pour l'antigène des cellules T (TCR) et des cellules B (BCR). Le TCR proprement dit est composé de deux chaînes polypeptidiques α et β associées à différentes chaînes CD3 pour former le complexe CD3/TCR. L'homodimère zéta-zéta (ζζ) représente la partie transductrice la plus importante du complexe. La chaîne ζ peut être remplacée par η. Dans le BCR, l'Ig membranaire (IgMm) est associée à un hétérodimère Igα-Igβ qui, comme les chaînes du complexe CD3, porte des motifs ITAM.

Le TCR étant dépourvu de portions intracytoplasmiques, les molécules qui lui sont associées (complexe CD3) sont chargées de la transduction du message vers l'intérieur de la cellule T, pour l'activer, après interaction extracellulaire du TCR avec son antigène *(fig. 3.1)*.

Les molécules du complexe CD3, comme le TCR, les anticorps, le CD8, le CD4, le CD28, B7 et les produits du CMH de classe I et de classe II appartiennent à la *superfamille des anticorps (fig. 3.1)*.

Le complexe CD3 est formé de différentes chaînes : ε, δ, γ, η, ζ. Les molécules du complexe CD3 présentent une longue portion intracytoplasmique qui porte des motifs ITAM *(immunoreceptor tyrosine-based activation motif)*. α, δ et γ portent un seul ITAM alors que la chaîne ζ, qui forme des homodimères, en porte trois. Les ITAM du complexe CD3 interagissent avec des protéines kinases comme ZAP70, après activation du TCR. L'activation de ce type de kinase engage la cascade d'événements intracellulaires aboutissant à l'activation de facteurs de transcription comme NF-κB qui induisent la transcription de gènes spécifiques (par exemple le gène de l'IL-2) aboutissant à la prolifération lymphocytaire T et à sa différenciation *(fig. 3.1)*.

Pour mémoire, le BCR des lymphocytes B *(voir 2)* est formé d'un complexe entre une IgM (ou une IgD) et des molécules permettant la transduction du signal équivalente au CD3. L'hétérodimère associé à l'IgM est appelé Igα/Igβ. Igα et Igβ portent chacune un ITAM. Les kinases de la famille Src s'associent à ces derniers *(fig. 3.1)*.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

C Corécepteurs

D'autres molécules ne font pas directement partie du complexe TCR/CD3 et jouent un rôle important dans la fonction des lymphocytes T, et pour certaines définissent la fonction et le type d'antigène reconnu.

1 CD4

La molécule CD4 définit un sous-type de lymphocytes T, de fonction généralement auxiliaire. Elle interagit avec une partie faiblement polymorphe des molécules HLA de classe II.

La portion intracytoplasmique du CD4 peut s'associer à une tyrosine kinase Lck qui joue un rôle important dans l'activation du lymphocyte T. Lck phosphoryle les ITAM de CD3 ε et ζ, permettant à ZAP70 d'interagir avec ces derniers.

2 CD8

L'hétérodimère CD8 est exprimé par un autre type de lymphocyte T, de fonction généralement cytotoxique.

CD8 interagit avec une partie faiblement polymorphe des molécules HLA de classe I.

Les lymphocytes T matures du sang périphérique expriment soit CD4, soit CD8. Ils sont dits simples positifs. On trouve dans le thymus, en particulier chez l'enfant, des lymphocytes doubles positifs CD4+-CD8+ qui n'ont pas achevé leur maturation *(voir 7)*.

D TCR γδ

Il est exprimé par une population très minoritaire du sang périphique *(fig. 1.6)*. Sa structure est globalement équivalente à celle du TCR αβ.

II Origine de la diversité des TCR

Comme pour les anticorps *(fig. 2.9)*, le gène codant pour chacune des parties variables Vβ et Vα d'un lymphocyte T résulte de remaniements somatiques qui aboutissent à la *juxtaposition de segments génétiques initialement séparés sur l'ADN*. Le locus du TCRβ (locus TCRB dans la nouvelle nomenclature) est situé sur le chromosome 7 chez l'homme et comprend les segments V, D, J. Le locus TCRA ne comprend que des segments VJ. Il existe également un locus TCRG et un locus TCRD (TCR γδ).

Le mécanisme du réarrangement de ces loci est similaire à celui décrit dans le cas des anticorps. Il existe cependant une différence importante : les gènes VDJ et VJ des TCR ne subissent pas de phénomène d'hypermutation somatique.

Dans le locus TCRB, les segments V, D, J et C sont dénommés BV, BD, BJ et BC. La partie jonctionnelle des gènes variables code pour une région dite hypervariable du récepteur (boucle CDR3). C'est sur l'association boucle CDR3 de la chaîne β + boucle CDR3 de la chaîne α que repose l'essentiel de la diversité idiotypique du TCR. En effet, ce sont ces régions qui interagissent principalement avec le peptide antigénique.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

III Ligands du TCR

A la différence des anticorps qui peuvent reconnaître l'antigène sous forme native et soluble, l'antigène reconnu par les cellules T est représenté par un oligopeptide inséré dans une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Ce complexe CMH + peptide (P-CMH) est exprimé à la surface de cellules dites présentatrices de l'antigène (CPA).

A Restriction de la reconnaissance du TCR αβ par le CMH

1 Lymphocytes T CD4

Les lymphocytes T CD4, encore appelés lymphocytes T auxiliaires ou lymphocytes T *helper*, ont été sélectionnés dans le thymus pour interagir avec des cellules présentant l'antigène dans le contexte des molécules HLA de classe II.

La partie variable du TCR interagit avec la partie la plus polymorphe de la molécule HLA et le peptide antigénique inséré dans celle-ci.

La molécule CD4 interagit avec une partie faiblement polymorphe de la molécule HLA *(fig. 4.3)*.

Les peptides antigéniques présentés proviennent de la dégradation intracellulaire de protéines extracellulaires d'origine étrangère. C'est le rôle de cellules spécialisées dans la présentation de l'antigène (CPA, ou APC pour le terme anglo-saxon), qui sont capables de capter un antigène dans le milieu extracellulaire, de l'internaliser, de le dégrader (étape d'apprêtage de l'antigène) pour l'associer aux molécules de classe II, et présenter le complexe à leur surface. La rencontre entre le peptide antigénique et la molécule HLA de classe II se fait dans une vésicule d'endocytose *(fig. 4.5)*.

Les antigènes peptidiques présentés par les molécules HLA de classe II ont une taille variable, composés environ de 12 à 34 acides aminés.

2 Lymphocytes T CD8

Encore appelés lymphocytes T cytotoxiques ou suppresseurs, ils reconnaissent des peptides antigéniques présentés par les molécules HLA de classe I. La molécule CD8 interagit avec une partie faiblement polymorphe de la molécule HLA de classe I *(fig. 4.3)*. L'antigène est le plus souvent d'origine intracellulaire (typiquement un virus).

Les protéines d'origine étrangère sont dégradées dans le cytoplasme de la cellule infectée par un complexe appelé *protéasome*. Les fragments peptidiques sont transportés dans le réticulum endoplasmique via un canal formé par l'hétérodimère TAP-1/TAP-2. Dans le réticulum endoplasmique, les peptides sont associés aux molécules HLA de classe I en voie de synthèse, qui sont ensuite exprimées à la surface de la cellule infectée, et peuvent être reconnues par les T CD8. Les patients présentant des mutations des gènes TAP n'expriment pas de molécules HLA de classe I, présentent un déficit en lymphocytes T CD8 et sont fortement sensibles aux infections virales.

Les peptides présentés mesurent environ 9 acides aminés. On décrit dans ces peptides des sites d'ancrage, à savoir des résidus importants pour la fixation à la molécule HLA, et qui n'interagissent pas directement avec le TCR. De ce fait, n'importe quel peptide ne peut pas être présenté par les molécules HLA, et seuls quelques peptides provenant d'une protéine donnée sont fortement immunogènes (environ 0,1 %).

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

3 Cellules capables de présenter l'antigène aux cellules T

Les molécules HLA de classe I sont exprimées sur l'ensemble des cellules nucléées de l'organisme, et donc n'importe quelle cellule nucléée infectée par un pathogène intracellulaire peut être éliminée par les T CD8. Néanmoins, les cellules d'origine hématopoïétique sont celles qui expriment de manière habituelle les plus hauts niveaux de molécules de classe I.

Les molécules HLA de classe II ne sont exprimées que par un certain type cellulaire et/ou dans certaines conditions.

Une CPA professionnelle est une cellule capable de présenter efficacement l'antigène aux cellules T. Elle doit exprimer à la fois des molécules HLA de classe II et la molécule B7. Les CPA professionnelles sont :
— les cellules dendritiques ;
— les cellules de Langherans ;
— les macrophages et les cellules apparentées comme les cellules de Kupfer ;
— les lymphocytes B.

Les cellules épithéliales du thymus peuvent également exprimer HLA de classe II.

Les lymphocytes T au repos n'expriment pas de molécules HLA de classe II, mais ils le font après activation et peuvent alors présenter l'antigène à d'autres lymphocytes T CD4, mais toujours moins efficacement qu'une CPA professionnelle.

B Superantigènes

Les superantigènes ne sont pas des antigènes T à proprement parler puisqu'ils n'interagissent pas directement avec la partie hypervariable du TCR.

Ce sont des protéines d'origine bactérienne capables d'interagir avec toute une classe de TCR, indépendamment de leur spécificité antigénique.

Les superantigènes sont des protéines qui interagissent à la fois avec le CMH de classe II et la partie variable de la chaîne β du TCR. Ils réalisent ainsi un pont entre CMH et TCR qui entraîne l'activation de la cellule T sans la participation de peptides antigéniques.

Chez l'homme, une activité superantigène a été démontrée pour :
— le virus du CMV ;
— le virus de la rage ;
— le virus EBV ;
— le staphylocoque *aureus*, dont la toxine TSST-1 est capable d'activer n'importe quelle cellule T utilisant un segment de gène BV2 ou BV8. L'intense activation des cellules T qui en résulte pourrait participer à la physiopathologie du syndrome de Kawasaki et du syndrome de choc toxique.

C Ligands des TCR γδ

Ces lymphocytes expriment un TCR γδ en association au complexe CD3, mais n'expriment ni CD4, ni CD8. La diversité de ces cellules est plus faible que la diversité des lymphocytes Tαβ. Les ligands reconnus par les cellules Tγδ sont mal connus.

Dans la plupart des cas, ces cellules ne reconnaissent pas un épitope classique et ne sont pas restreintes par les produits du CMH de classe I ou de classe II comme les cellules Tαβ. Ils seraient impliqués dans la reconnaissance d'antigènes faiblement polymorphes, fréquemment rencontrés, et pourraient servir de première ligne de défense contre ce type de pathogènes.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Les antigènes connus sont les suivants :
— protéines de stress (hsp) ;
— antigènes d'origine mycobactérienne ;
— phospholipides.

IV Cellules T et coopération cellulaire

A Différentes sous-populations lymphocytaires

1 Lymphocytes T CD4

Ils sont définis par la coexpression des marqueurs CD3 et CD4 et d'un TCR αβ *(tab. 3.1)*.

Tableau 3.1 – Cellules T effectrices.

	Immunité cellulaire		Immunité humorale
Pathogènes typiques	Virus (grippe, vaccine) *Listeria*	*M. tuberculosis* *M. leprae* *Leishmania donovasi* *Pneumocystis carinii*	*C. tetani* *S. aureus* *S. pneumoniae* Polio virus *Pneumocystis carinii*
Localisation	Cytosol	Vésicules macrophagiques	Fluides extracellulaires
Cellules T effectrices	T CD8 (Tc)	T_H1	T_H1 et T_H2
Mode de reconnaissance de l'antigène	Peptide/CMH I sur la cellule infectée	Peptide/CMH II sur macrophage infecté	Peptide/CMH II sur la cellule B Ag spécifique
Fonction effectrice	Destruction de la cellule infectée	Activation du macrophage infecté	Production d'anticorps neutralisants par le lymphocyte B

Après activation par l'antigène, ils expriment des molécules HLA de classe II et des récepteurs de haute affinité pour l'interleukine-2.

L'état naïf (à la sortie du thymus), avant la rencontre avec l'antigène, est caractérisé par la coexpression des marqueurs CD62L et CD45RA. Après la rencontre avec l'antigène, les lymphocytes ont un phénotype mémoire CD45RO.

Les cellules CD4 naïves n'ont pas de fonctions effectrices. Elles répondent à la stimulation antigénique par la synthèse d'IL-2 et la prolifération, et se différencient alors en effecteurs immatures (T_H0).

Les cellules T_H0 ont la possibilité de se différencier :
— soit en cellules T_H1 : ces cellules sont spécialisées dans l'activation des macrophages ayant ingéré des pathogènes en sécrétant des cytokines comme l'interféron γ (IFNγ) ;
— soit en cellules T_H2 : ces cellules produisent de l'IL-4 et de l'IL-5 et sont spécialisées dans l'activation des lymphocytes B.

CD40 est exprimé de manière constitutive par les macrophages et les lymphocytes B.

A l'état activé (par exemple après rencontre avec l'Ag) *(fig. 2.8)*, les cellules T_H1 et T_H2 expriment le ligand du CD40 (CD40L). L'interaction CD40L-CD40 participe à l'activation du macrophage, à l'activation des lymphocytes B et au phénomène de commutation de classe des Ig *(fig. 2.10)*.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

2 Lymphocytes T CD8

Ils sont caractérisés par la coexpression de l'hétérodimère CD8 et du complexe CD3/TCR αβ et présentent des fonctions cytotoxiques ou suppressives.

Les cellules T cytotoxiques (Tc) sont spécialisées dans la destruction de cibles cellulaires infectées par un virus.

Le Tc activé par l'antigène exerce sa cytotoxicité de deux manières différentes :
— expression par le Tc, après activation, du ligand de Fas (FasL). L'activation du récepteur Fas de la cible induit la mort de celle-ci par apoptose ou mort cellulaire programmée ;
— sécrétion de molécules toxiques pour la cible : perforine (qui, comme son nom l'indique, induit la perforation des membranes cellulaires), et granzymes (qui appartiennent à la famille des protéases).

Le Tc est également capable de sécréter de l'IFNγ.

B Activation du lymphocyte T par l'antigène et un deuxième signal de costimulation

1 Coopération T CD4/macrophages

Le *premier signal* est représenté par l'interaction entre TCR et complexe CMH-peptides à la surface de la CPA.

Le *deuxième signal* est représenté par l'interaction entre les molécules CD28 du lymphocyte T et la molécule B7 de la CPA (il en existe deux formes : B7.1 et B7.2).

En l'absence de deuxième signal, la cellule T stimulée par l'antigène seul devient anergique *(voir 7.III)*.

La coopération entre cellules T_H1 et macrophages oriente la réponse immunitaire vers une réponse de type cellulaire, dirigée contre des pathogènes intracellulaires. Les macrophages présentent l'antigène du lymphocyte T et induisent l'expression de CD40L et la production de cytokines. La réponse T_H1 amplifie la réponse du macrophage et stimule d'autres types cellulaires.

La molécule B7 n'est pas exprimée de manière constante à la surface des CPA mais seulement après activation de ces dernières. Les macrophages, les cellules de Kupffer du foie peuvent ainsi remplir leur rôle d'élimination des cellules sénescentes (non dangereuses pour l'organisme) sans activer les cellules T. En revanche, l'ingestion d'un pathogène induit l'expression de B7 sur les macrophages ainsi qu'une surexpression de HLA de classe II.

2 Coopération T CD4/T CD8

La coopération entre T CD4 et macrophages en présence d'un pathogène induit l'expression de B7 sur la CPA.

Les cellules CD8 reçoivent un premier signal via leur TCR, le deuxième signal peut provenir soit de l'IL-2 sécrétée par le lymphocyte T CD4 soit de la molécule B7 exprimée par la CPA.

3 Coopération entre T CD4 et lymphocytes B

La séquence est la suivante :
— capture de l'antigène par le lymphocyte B via son IgM de surface et activation du lymphocyte B par *cross-linking* du BCR ;

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

— expression de B7 par le lymphocyte B activé et présentation de l'antigène dégradé dans le contexte du HLA de classe II ;
— activation du lymphocyte T CD4 qui en retour exprime CD40L et des cytokines (IL-4, IL-5) pour permettre aux lymphocytes B d'achever leur maturation.

La coopération entre cellules T_H2 et lymphocytes B oriente la réponse immunitaire vers le versant humoral. En réponse, les lymphocytes B prolifèrent et synthétisent des anticorps neutralisants. Les patients dont les lymphocytes T n'expriment pas le CD40L ne peuvent pas commuter de classe d'Ig et ne sécrètent donc que des IgM (syndrome d'hyper-IgM). Les individus atteints de ce déficit immunitaire ne peuvent donc répondre qu'à des antigènes T indépendants.

C Concept de déficit de l'immunité cellulaire

1 Déficit acquis

Les conséquences infectieuses du déficit CD4 survenant au cours du sida sont énumérées dans le *tableau 3.2*.

Tableau 3.2 – Pathogènes opportunistes et néoplasies en cas de déficit acquis de l'immunité cellulaire (sida).

Parasites	*Toxoplasma, pneumocystis* *Cryptosporidium* *Leishmania* *Microsporidium*
Bactéries	*M. tuberculosis* *M. avium, intracellulare* *Salmonella*
Mycoses	*Cryptococcus neoformans* *Candida* *Histoplasma* *Coccidioides immitis*
Virus	Herpes simplex CMV Varicelle-zona
Néoplasies	Sarcome de Kaposi Lymphome de Burkitt (EBV+) Autres lymphomes non hodgkiniens Lymphome primitif cérébral

2 Déficit héréditaire

Les déficits combinés (impliquant plusieurs type cellulaires) sévères sont en général de pronostic léthal *(tab. 3.3)*. Ils doivent être traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou, dans certains cas (ADA), par correction du déficit génétique des CSH (thérapie génique) :
— le syndrome de Di Georges ne correspond pas à une anomalie des cellules hématopoïétiques, mais à une aplasie thymique (déficit T au premier plan) ;
— les mutations de TAP entraînent un défaut sélectif en cellules CD8 (infections virales) ;
— dans l'ataxie-télangiectasie, le nombre de cellules T est réduit (infections pulmonaires) ;
— une anomalie du récepteur à l'IFNγ ou du gène codant pour l'IL-12 est la cause des

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

rares cas des infections disseminées par salmonelles et par le bacille de Calmette et Guérin (après vaccination par le BCG). L'IL-12 stimule les cellules NK, T_H1 et Tc à produire de l'IFNγ. L'IFNγ active la fonction bactéricide des macrophages en augmentant leur activité NO synthase. Ce type de déficit illustre le rôle indispensable de la boucle IFNγ/IL-12 et du macrophage dans la lutte contre les pathogènes intracellulaires.

Tableau 3.3 – Principaux déficits immunitaires héréditaires combinés sévères (DICS).

Maladie	Gène impliqué	Fonction du produit du gène	Cellules déficientes
Déficit en ADA*	ADA	Dégradation des purines (prévient une accumulation toxique)	T, B, NK
Déficit immunitaire combiné sévère (DICS)**	JAK-3	Kinase Voie de signalisation de IL-7 et IL-15	T, NK
DICS	RAG-1, RAG-2	Recombinaison V, D, J	T, B
DICS lié à l'X (DICS-X)	γc	Chaîne commune d'un récepteur de cytokine (IL-2, 4, 7, 9, 15)	T, NK
Déficit en ZAP-70	ZAP-70	Kinase Voie d'activation des T CD4 Différenciation des T CD8	CD8 absentes (CD4)
Déficit en CD3γ ou ε	CD3γ, ε	Transduction du message via TCR	T
Déficit en purine Nucléotide phosphorylase	PNP	Dégradation des purines	T
Syndrome des lymphocytes nus	CIITA	Transactivateur des promoteurs CMH II	CD4 absentes

* Adénosine désaminase.
** DICS ou SCID (terme anglo-saxon). Il existe de nombreuses causes de DICS. L'expression clinique est variable mais le déficit de l'immunité cellulaire T est toujours au premier plan.

Ouvrages de référence

Arden B, Clark SP, Mak TW. Immunogenetics. Vol. 42. 1995 : 455 (pour la classification des familles de segments de gènes variables).
Fischer A, de Saint Basile G, Hacein-Bey S *et al.* Thérapie génique des déficits immunitaires. Vol. 15. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1999 : 606 (pour une revue plus approfondie des déficits immunitaires héréditaires et de leurs nouvelles approches thérapeutiques).

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 4

Complexe majeur d'histocompatibilité

Guy Gorochov

Les produits du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ont été initialement définis sérologiquement comme des antigènes capables d'induire une réponse allogénique suite à une grossesse, à des transfusions ou à une allogreffe.

Les mêmes antigènes peuvent bien entendu induire une réponse de type cellulaire. La caractérisation de cette réponse immunitaire allogénique a été à l'origine de la découverte du CMH de la souris (*histocompatibility-2* : H-2) et de l'homme (*human leukocyte antigen* : HLA). Selon les termes de Jean Dausset, c'est une découverte qui s'est faite en dehors de son contexte naturel puisque la fonction biologique du CMH est apparue beaucoup plus tard et que l'on peut en fait redéfinir le CMH *comme l'ensemble des molécules impliquées dans la présentation de peptides aux cellules T*. Cette définition fonctionnelle se double d'une définition génétique : la région chromosomique où se trouvent les gènes qui codent pour les molécules présentatrices de l'antigène et ceux qui contrôlent l'expression des précédents. D'autres gènes sont présents dans ce locus, ils ont souvent (mais pas toujours) une relation avec la fonction de présentation de l'antigène.

On décrit trois classes de produits du CMH qui diffèrent par :
— leurs gènes ;
— la structure des molécules codées par ces gènes ;
— leur distribution tissulaire et leur fonction.

I Organisation génétique

A Structure du locus HLA

Chez l'homme, le complexe HLA est situé sur le bras court du chromosome 6 (6p21.3). Ce locus s'étend sur environ 3,5 mégabases.

Sont regroupés dans ce locus les gènes de classe II, les gènes de classe III et les gènes de classe I (dans l'ordre à partir du centromère).

Le gène codant pour la β2-microglobuline est situé en dehors du CMH, sur le chromosome 15 chez l'homme.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Les antigènes de classe I sont codés par deux loci majeurs, HLA-A et B, et un locus moins important, HLA-C, localisé entre HLA-A et B *(fig. 4.1)*. Les gènes de classe I codent pour la chaîne protéique lourde (α) des molécules correspondantes.



Figure 4.1 – Carte schématique du complexe majeur d'histocompatibilité humain.

Les gènes de classe II codent pour les chaînes α (gène A) (HLA-DRA, DQA1, DPA1) et β (gène B) (HLA-DRB1, B3, B4, B5, DQB1, DPB1) des molécules de classe II. Trois ou quatre molécules de classe II sont codées par un haplotype HLA : une molécule DP (codée par les gènes DPA1 et DPB1), une molécule DQ (codée par les gènes DQA1 et DQB1) et une ou deux molécules DR (une molécule DR codée par les gènes DRA et DRB1 est toujours exprimée, une deuxième molécule DR est généralement exprimée (codée par le gène DRA et le gène DRB3 ou DRB4 ou DRB5).

DMA et DMB codent pour une molécule de classe II non classique (HLA-DM), non membranaire. D'autres gènes de classe II sont associés à ceux codant pour les molécules membranaires :

— les gènes codant pour les transporteurs de peptides, TAP *(transporter of antigen peptides)* ;
— les gènes codant pour la protéase LMP *(large multifunctional protease)* impliqués dans la dégradation des protéines sous formes de peptides à présenter ;
— les gènes codant pour HLA-DO, autre molécule HLA non membranaire qui, à l'inverse de DM, joue un rôle inhibiteur du chargement du peptide sur CMH2.

Les gènes de classe III sont regroupés entre les gènes de classe II et de classe I ; ils comprennent :

— des gènes codant pour des facteurs du complément : CD2, CD4, Bf ;
— des protéines cellulaires de stress : HSP70, HOM. Ces protéines pourraient jouer un rôle de chaperon lors de l'assemblage des molécules CMH 1 et 2 ;
— les gènes codant pour le *tumor necrosis factor* (TNF). Le TNF est sécrété par les monocytes et macrophages, il augmente l'expression des gènes HLA de classes I et II ;
— les gènes codant pour les lymphotoxines LTA et LTB, cytokines produites par les lymphocytes T activés impliquées dans le développement lymphocytaire.

B Polymorphisme du système HLA

Le polymorphisme est défini au niveau d'une population par le nombre et les fréquences des allèles à un locus donné.

A l'échelle de la population mondiale, plus de 100 allèles peuvent être identifiés à certains loci. Pour mémoire, la combinaison des allèles d'un individu définit un haplotype HLA. Il peut donc exister un nombre d'haplotypes différents extrêmement élevé ($> 10^6$), néanmoins il existe des associations préférentielles entre certains allèles portés par des loci différents (A1 et B8, par exemple) : cela correspond à un déséquilibre de lésion génétique.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

La variabilité génétique la plus importante est essentiellement localisée au niveau des régions codant pour le site fonctionnel de la molécule ; à savoir le sillon devant accueillir le peptide et la partie la plus externe des hélices α entrant en contact avec le TCR.

C Transmission

Les gènes du CMH sont dits *codominants*, ce qui signifie que l'ensemble des loci du CMH porté par un chromosome est transmis en bloc.

Des événements rares de recombinaisons génétiques au cours de la méiose *(cross-over)* peuvent être néanmoins à l'origine d'une dissociation des gènes à l'intérieur d'un haplotype.

Ce système multiallélique codé par plusieurs loci et exprimé de manière codominante explique que chaque humain, le plus souvent hétérozygote, peut exprimer de nombreuses molécules HLA différentes :
— chaque cellule peut exprimer 6 molécules CMH 1 différentes, codée par 3 loci (HLA-A, B et C) ;
— certaines cellules spécialisées peuvent également exprimer 6 à 8 molécules CMH 2 différentes codées par 3 loci (HLA-DR, DQ et DP).

II Structure et expression de produits de classe I et de classe II du CMH

A HLA de classe I

1 Structure

La molécule de classe I est une glycoprotéine transmembranaire composée d'une chaîne lourde α (44 kDa) associée de façon non convalente à une chaîne légère (11,5 kDa), la β2-microglobuline (β2m). La chaîne lourde α a une portion transmembranaire alors que la β2m n'est pas implantée dans la membrane cellulaire.

HLA-1 appartient à la *superfamille des immunoglobulines*. La β2m représente un seul domaine de type d'anticorps stabilisés par un pont disulfure. La chaîne α comporte 3 domaines α1, α2 et α3. Seul le domaine α3 (le plus proximal par rapport à la membrane cellulaire) correspond à un domaine de type anticorps.

Les deux domaines immunoglobuliniques juxtamembranaires (α3 et β2m) sont accolés. Ils sont surmontés de deux domaines (α1 et α2) comportant chacun des feuillets plissés β et une hélice α *(fig. 4.2a)*.

Une fente est ménagée entre les 2 hélices α, elle correspond au *site de lésion du peptide (P) (fig. 4.2b)*.

2 Synthèse et expression

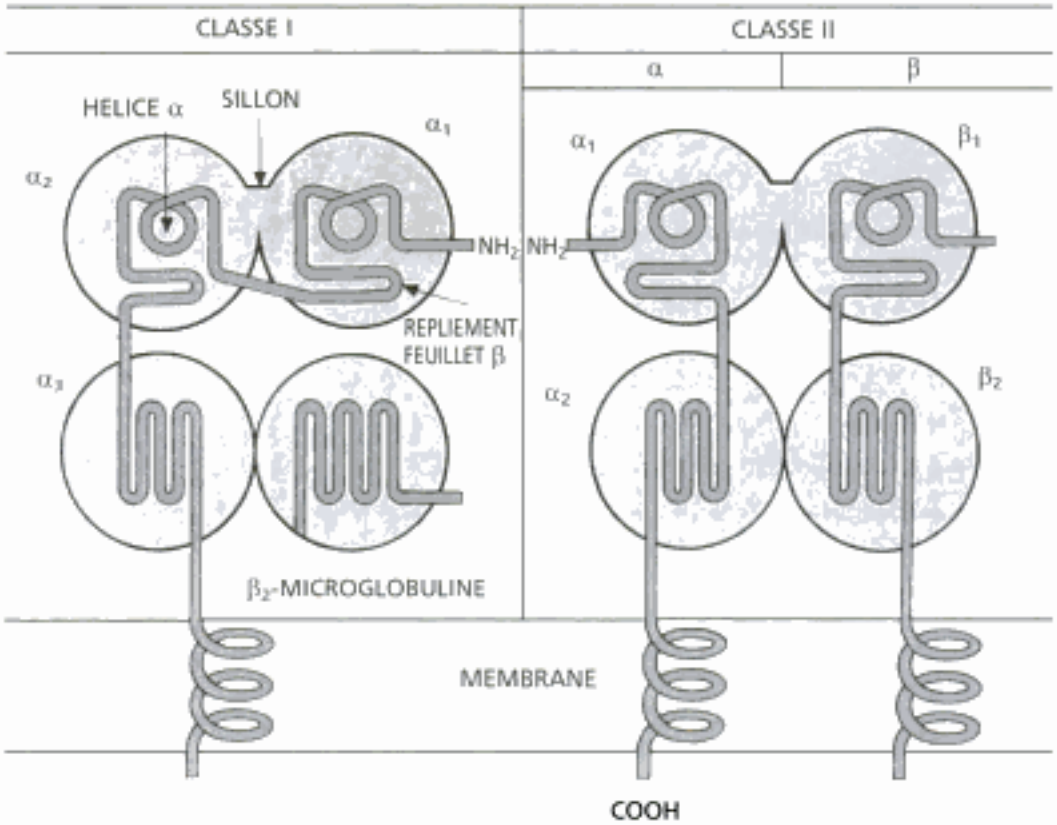
La chaîne α et la β2m sont synthétisées et assemblées dans le réticulum endoplasmique. L'assemblage est stabilisé par l'association d'un peptide à l'hétérodimère α-β2m.

Le complexe α-β2m-peptide traverse l'appareil de Golgi où il est glycosylé, puis est exprimé à la membrane.

Les molécules CMH 1 sont exprimées sur la majorité des cellules nucléées de l'organisme,

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com



a



b

Figure 4.2 – **(a)** Structure des molécules de classe I et II du complexe majeur d'histocompatibilité. **(b)** Vue supérieure de la représentation schématique des régions α1 et α2 d'une molécule de classe I humaine (HLA-A2) ; les feuillets β plissés sont représentés par des flèches grises ; les hélices α, qui contiennent la majorité des résidus polymorphes, sont représentées en noir. Les hélices et les feuillets délimitent un sillon dans lequel vient s'insérer le peptide antigénique. Le pont disulfure intracaténaire est représenté par les deux points noirs (d'après Bjorkmann PJ *et al.* Nature 1987 ; 329 : 506).

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

sauf sur les cellules du système nerveux central ; elles sont très peu nombreuses à la surface des érythrocytes et des spermatozoïdes.

L'expression du CMH 1 est maximale sur les cellules lymphoïdes, macrophagiques et dendritiques ainsi que sur les épithéliums et les épithéliums vasculaires.

B HLA de classe II

1 Structure

La molécule de classe II est composée d'une chaîne α (32 kDa) et d'une chaîne β de taille équivalente. Chaque chaîne comporte deux domaines extramembranaires et un domaine transmembranaire *(fig. 4.2a)*.

Les données cristallographiques ont confirmé l'homologie de structure entre CMH 1 et 2. La fente ménagée entre les deux hélices α est ouverte à chacune de ses extrémités, elle est également plus large que celle du CMH 1.

Comme pour CMH 1, les domaines proximaux, juxtamembranaires (α2 et β2) correspondent à des *domaines anticorps*.

2 Synthèse et expression

Les chaînes α et β des molécules CMH 2 sont synthétisées et assemblées dans le réticulum endoplasmique où elles s'associent à une chaîne invariante Ii.

Des quatre molécules du CMH 2 (première DR, deuxième DR, DQ, DP), la première (DR) est la plus représentée.

Les molécules du CMH 2 sont exprimées constitutivement sur :
— les lymphocytes B ;
— les macrophages ;
— les cellules dendritiques de la peau et des organes lymphoïdes ;
— les cellules épithéliales thymiques ;
— l'endothélium des vaisseaux capillaires et certains épithélia.

L'expression du CMH 2 peut être *induite dans les lymphocytes T activés* et certaines cellules endocrines par des cytokines comme l'interféron γ et le TNFα.

C Interaction entre TCR et HLA

L'étude de cristaux de complexes TCR-peptide-HLA-A2 a permis de préciser la nature des interactions entre le TCR et le complexe CMH-peptide (P). La partie externe du complexe HLA-peptide est relativement plane, les parties N terminales de chaque hélice α étant toutefois légèrement surélevées. Pour cette raison, le TCR interagit avec le complexe CMH-P selon une orientation oblique par rapport à l'axe du sillon.

Les boucles CDR des chaînes α et β du TCR interagissent à la fois avec les hélices α du CMH et le peptide. Ce sont les boucles CDR3 de chaque chaîne qui sont principalement responsables de l'interaction avec le peptide.

Les études cristallographiques du complexe formé par la molécule CD8 et un CMH-P ont également pu montrer que le CD8 interagissait uniquement avec une boucle du domaine α3 du CMH 1.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

III Fonctions biologiques

Les deux classes de molécules du CMH sont essentiellement impliquées dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Les lymphocytes T reconnaissent à la fois un peptide antigénique et le CMH de la cellule cible. On dit donc que la reconnaissance de l'antigène est restreinte par le CMH 1 pour les cellules T CD8 et par le CMH 2 pour les cellules T CD4 *(tab. 4.1)*.

Tableau 4.1 – Caractéristiques et principales fonctions biologiques des molécules CMH 1 et 2.

	CMH 1	CMH 2
Expression	Toutes cellules nucléées (sauf SNC)	Cellules présentatrices de l'antigène, lymphocytes B, cellules endothéliales, lymphocytes T activés
Associé à β2-microglobuline	Oui	Non
Peptide associé (P)	8-9 acides aminés, origine intracellulaire (protéine virale) (rôle de TAP et du protéasome)	12-25 acides aminés, origine extracellulaire ou membranaire (protéine bactérienne par exemple) (rôle de CLIP et HLA-DM)
Lymphocyte reconnaissant le complexe CMH-P	CD8+ cytotoxique	CD4+ auxiliaire
Impliqué dans l'inhibition des cellules NK	Oui (HLA-E, HLA-B, HLA-C)	Non
Impliqué dans l'éducation thymique des lymphocytes T	Oui	Oui

A Présentation de peptides cytosoliques par le CMH 1 aux cellules T CD8+

Typiquement, ce sont des peptides provenant de la dégradation de *protéines d'origine virale* ou d'antigènes tumoraux synthétisés dans le cytosol de la cellule qui sont présentés aux lymphocytes T CD8 par l'intermédiaire du CMH 1.

Les protéines sont dégradées par le protéasome (LMP) et les peptides sont transportés à l'intérieur du réticulum endoplasmique par le transporteur TAP inséré dans la membrane du réticulum endoplasmique *(fig. 4.3)*.

La très grande majorité des peptides étrangers présentés par le CMH 1 sont d'origine cytosolique, mais des peptides provenant de l'extérieur de la cellule, voire du compartiment endolysosomal, peuvent être également présentés.

Des cellules normales, c'est-à-dire non transformées par un oncogène, ou non infectées par un virus, présentent à leur surface des *peptides du soi*, qui n'induisent donc pas de réaction immunitaire.

Les peptides présentés par le CMH 1 sont en général d'une longueur de 9 résidus ; ils présentent typiquement des points d'ancrage à chacune de leurs extrémités. Ces points d'ancrage sont constitués par des résidus qui s'associent fortement, par des lésions hydrogènes, au sillon de la molécule du CMH. D'autres résidus, situés le plus souvent entre les points d'ancrage, peuvent se projeter en dehors du plan représenté par la molécule CMH et entrer en contact avec les parties hypervariables du TCR.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

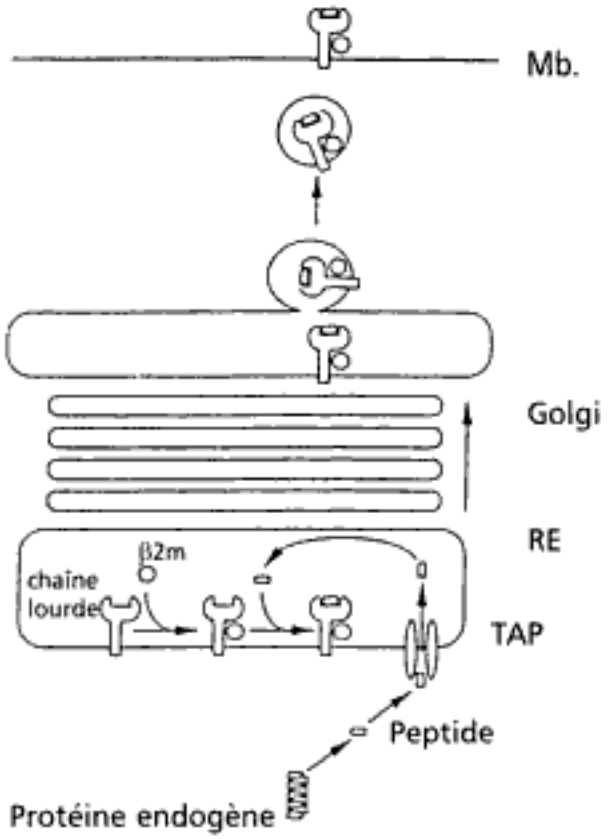


Figure 4.3 – Biosynthèse des molécules de classe I du CMH et présentation d'antigènes exogènes (d'après Bach JF. Traité d'immunologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1993).

Chaque allèle du CMH est capable de lier plusieurs centaines de peptides différents.

Des molécules accessoires (CD2, LFA-1) contribuent à l'interaction entre la cellule et sa cible. En particulier, la molécule CD8 du lymphocyte T cytotoxique reconnaît un site spécifique du domaine α3 de la molécule CMH 1 *(fig. 4.4)*. La simple interaction entre le TCR et le complexe CMH-P correspondant ne suffirait pas à induire l'activation de la cellule T.

B Présentation de peptides d'origine extracellulaire par le CMH 2 au lymphocyte T CD4+

Les cellules présentatrices de l'antigène sont capables de présenter aux cellules T auxiliaires CD4+ des peptides dérivés de protéines extracellulaires après captation de ces dernières par endocytose.

Les chaînes α et β du CMH 2 sont assemblées à une troisième chaîne dite invariante (Ii) dans le réticulum endoplasmique. Le trimère est transporté à travers l'appareil de Golgi vers un compartiment de chargement du peptide. Les peptides d'origine extracellulaire ne sont pas tous acheminés vers les lysosomes mais peuvent également parvenir dans le compartiment de chargement du peptide.

Dans ce compartiment, les peptides se fixent au dimère αβ en déplaçant la molécule CLIP (qui correspond à un produit de dégradation de la chaîne invariante restant fixé dans la cavité de liaison du peptide), sous l'influence de la molécule HLA-DM *(fig. 4.5)*.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

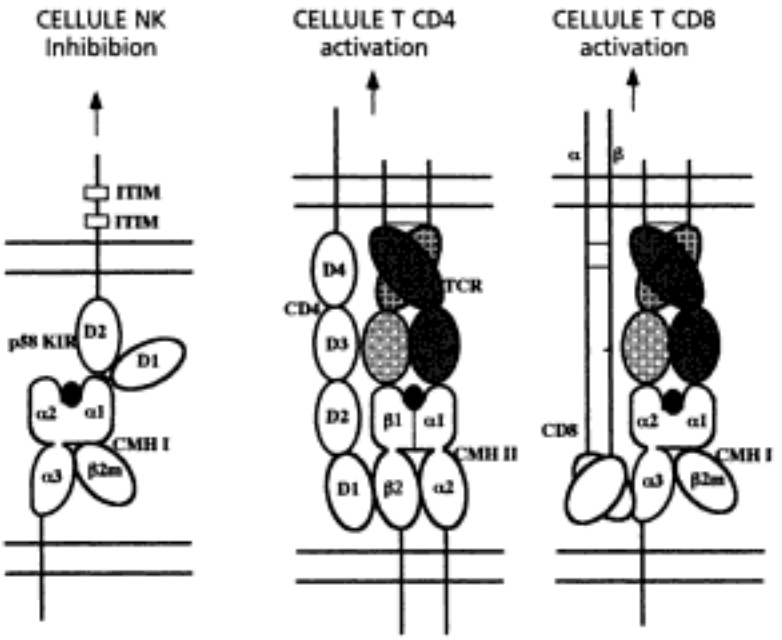


Figure 4.4 – Interaction des produits du CMH avec les récepteurs des cellules NK et des lymphocytes T.
Les produits du CMH ont une fonction inhibitrice sur les cellules NK. En revanche, associés à l'Ag (point noir), ils activent les cellules T. Pour être activée la cellule T doit recevoir un deuxième signal provenant du CD4 ou du CD8. La molécule CD4 interagit avec le domaine β2 du CMH 2. La molécule CD8 interagit avec le domaine α3 du CMH 1.

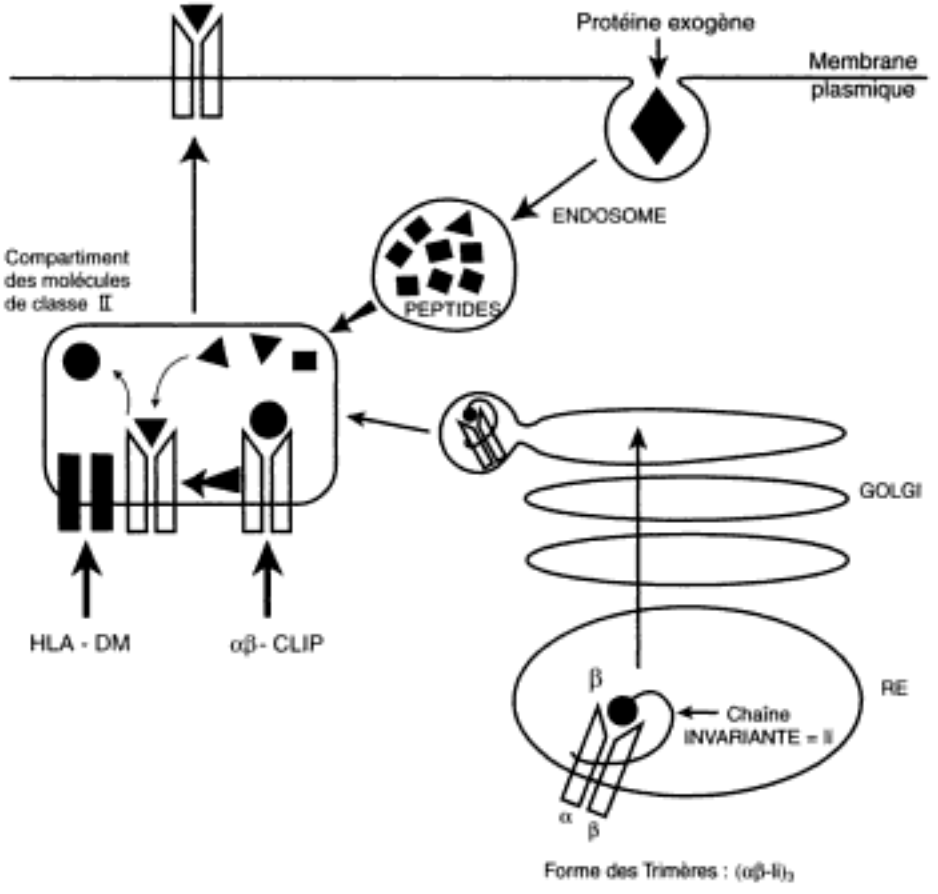


Figure 4.5 – Biosynthèse des molécules de classe II du CMH et présentation d'antigènes endogènes.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

La taille des peptides présentés par le CMH 2 varie de 15 à 25 acides aminés. Cette différence par rapport au CMH 1 s'explique par le fait que les extrémités du sillon du CMH 2 sont ouvertes, les parties N et C terminales du peptide pouvant être situées à l'extérieur du sillon.

L'activation spécifique des lymphocytes auxiliaires CD4+ implique d'autres interactions moléculaires que celles survenant entre le TCR et le complexe CMH-peptide correspondant sur une cellule présentatrice de l'antigène. En particulier, la molécule CD4 du lymphocyte T interagit avec un site spécifique au niveau du domaine α2 de la molécule CMH 2.

Un exemple typique d'antigène présenté au lymphocyte T CD4 est l'anatoxine diphtérique, antigène d'origine bactérienne, extracellulaire, induisant une réponse cellulaire T de classe II restreinte capable d'amplifier la réponse humorale.

C Rôle du CMH dans la sélection thymique

Les lymphocytes T au cours de leur maturation intrathymique sont exposés aux molécules du CMH du soi exprimées par l'épithélium thymique et par d'autres cellules d'origine hématopoïétique. La maturation des cellules T se fait lors de leur traversée de la corticale vers la médullaire thymique. Au cours de ce transit les segments de gènes codant pour le TCR sont réarrangés de manière aléatoire. La rencontre entre ces différentes cellules T exprimant une grande variété de TCR et d'autres cellules exprimant des molécules de CMH 1 et 2 en quantité élevée aboutit à deux phénomènes :

— sélection positive des cellules T exprimant des TCR présentant une affinité intermédiaire pour les molécules du soi. Les lymphocytes T ne présentant qu'une affinité médiocre ou une incapacité totale d'interaction avec les molécules du CMH sont négligés et meurent par apoptose ;
— sélection négative par délétion des clones T présentant une trop forte affinité pour les molécules du soi (ces clones seraient potentiellement autoréactifs).

D Rôle protecteur des molécules CMH 1 contre la lyse par les cellules NK

Les cellules NK expriment un ou plusieurs récepteurs d'inhibition KIR *(killer cell inhibitory receptor)*, appartenant à la famille des anticorps, ainsi que un ou plusieurs récepteurs appartenant à la famille des lectines de type C (CD94-NKG2). Les gènes codant pour les récepteurs NK de la famille des lectines de type C se trouvent sur le chromosome 12 et sont peu polymorphes. Les gènes codant pour les récepteurs NK appartenant à la famille des anticorps sont eux situés sur le chromosome 19 chez l'homme et présentent un certain degré de polymorphisme allélique (inférieur à celui du HLA).

Une cellule NK donnée exprime plusieurs types de ces récepteurs, « tirés au hasard » parmi les différentes familles. Les récepteurs NK interagissent avec une portion conservée de HLA de classe I *(fig. 4.4)*. Il a été démontré que p58 KIR interagit avec le domaine α1 du CMH 1.

CMH 1 et le complexe des récepteurs NK se trouvant sur des chromosomes séparés, leur polymorphisme a évolué de manière indépendante dans la population. Toutefois, une cellule NK exprimant plusieurs récepteurs, il s'en trouve toujours au moins un capable d'interagir avec un allèle CMH 1 de l'hôte.

Les récepteurs KIR appartiennent à la superfamille des anticorps et interagissent avec des allèles HLA-B et HLA-C. Ils portent des motifs inhibiteurs (ITIM) *(fig. 4.4)*.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

CD94/NKG2 interagit avec HLA-E. HLA-E est une molécule de classe I particulière qui présente des peptides dérivés du peptide signal des autres allèles (HLA-A, HLA-B, HLA-C et HLA-G). On pense que l'expression de HLA-E complexée à des peptides dérivant des autres allèles HLA est le témoin de l'expression normale par la cellule de l'ensemble de ces allèles. En effet, l'interaction entre KIR et HLA-B ou C, ainsi que l'interaction entre CD94/NKG2 et HLA-E est inhibitrice pour la cellule NK.

Les cellules tumorales ou infectées par un virus présentent une diminution de l'expression des molécules de classe I (par exemple la molécule Nef du VIH-1 induit une diminution de l'expression de surface du CMH 1). Les cellules tumorales ou infectées par un virus peuvent ainsi échapper à la lyse par les cellules T cytotoxiques de classe I restreintes, mais elles deviennent sensibles à la lyse par les cellules NK.

IV Greffe et typage HLA

De très nombreuses études ont montré des corrélations entre les antigènes HLA et certaines maladies, telles que l'association HLA-B27 et spondylarthrite ankylosante où plus de 95 % des malades sont B27+. On peut également citer l'association entre diabète insulinodépendant (type I) et HLA-DR3 ou DR4. Le syndrome de Goodpasture et le syndrome de narcolepsie sont liés à l'expression de HLA-DR2. La maladie cœliaque (intolérance au gluten) est liée à l'expression de HLA-DR3 ou DR7.

Ces associations HLA-maladie peuvent s'expliquer dans certains cas par l'association de deux allèles à des loci voisins dans la population fondatrice, lors de la survenue d'une mutation. Par exemple, l'hémochromatose est liée à HLA-A3. L'étude des régions proches du locus HLA-A chez les sujets atteints a permis d'y découvrir un nouveau gène classe I-like nommé HFE. Le produit de ce gène est impliqué dans le transfert du fer au niveau de la muqueuse intestinale. La mutation empêche un repliement correct de son domaine $\alpha 3$ et son association à la $\beta 2$-microglobuline, perturbant ainsi l'expression du récepteur. Le diagnostic génétique permet un traitement précoce.

Le typage HLA fait bien entendu partie du bilan prégreffe. Il s'effectue sur les cellules de l'individu à tester (le plus souvent des cellules mononucléées sanguines).

Le typage peut être réalisé :

— par des *techniques sérologiques* reposant sur l'utilisation d'une batterie d'antisérums de spécificité HLA connue. En présence de complément, la lyse lymphocytaire reflète l'expression membranaire d'un antigène HLA cible de l'un des sérums monospécifiques. On peut déterminer par sérologie l'haplotype classe I d'un individu ainsi que ses antigènes HLA-DR ;

— par des *techniques de biologie moléculaire* reposant sur des méthodes de PCR. Elles sont utilisées pour le typage HLA classe II (DR, DQ, DP) ; les mêmes méthodes sont applicables au typage HLA classe I.

Pour le typage classe II, les techniques de biologie moléculaire ont tendance à remplacer la méthode cellulaire de réaction lymphocytaire mixte (MLR). Cette dernière consiste à mettre en contact pendant 5 jours les cellules mononucléées sanguines provenant de deux individus, puis à quantifier la prolifération obtenue. Si les cellules mises en présence n'expriment pas les mêmes molécules HLA de classe II, une réponse immune allogénique intervient, se traduisant notamment par une prolifération lymphocytaire.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Ouvrages de référence

Amigorena S. Présentation antigénique par les cellules dendritiques. Vol. 15. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1999 : 931.

Charron D. Genetic diversity of HLA. Functional and medical implications. 2 vol. Sèvres : EDK, 1998.

Colombani J. HLA : fonctions immunitaires et applications médicales. Paris : John Libbey, 1993.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 5

Cytokines

Eric Tartour

Les cytokines sont des molécules parfois retrouvées dans la littérature sous le nom de lymphokines, monokines ou interleukines. Elles exercent un rôle essentiellement autocrine ou paracrine sur différents types cellulaires incluant des cellules n'appartenant pas au système immunitaire. Elles se distinguent ainsi des hormones, qui agissent à distance de leur lieu de sécrétion. De plus, contrairement aux hormones, chaque cytokine peut être produite par de nombreux types cellulaires.

I Classification

A Récepteurs de cytokines

La grande majorité des cytokines ne présente pas d'homologies marquées dans leurs séquences d'acides aminés, aussi, leur classification repose le plus souvent sur la structure de leurs récepteurs. En effet, les cytokines agissent sur leurs cellules cibles en se fixant sur des récepteurs membranaires spécifiques, ce qui conduit à l'activation de seconds messagers intracellulaires puis à l'induction de nombreux gènes. Quatre grands types de récepteurs aux cytokines ont été identifiés *(fig. 5.1)*.

1 Récepteurs des hématopoïétines (type I)

Tous les récepteurs appartenant à cette famille sont des glycoprotéines dont la portion extracellulaire NH2 terminale est constituée de nombreux domaines. Parmi ceux-ci, deux sont retrouvés dans tous ces récepteurs. L'un est composé de quatre résidus cystéine, engagés dans les ponts disulfure intrachaînes, tandis que l'autre exprime un motif W-S-X-W-S (W = tryptophane, S = sérine, X = acide aminé quelconque), qui est important pour la fixation du ligand *(fig. 5.1)*.

Les récepteurs de cytokines appartenant à cette famille sont en général composés d'au moins deux chaînes. Une des chaînes fixe le ligand et les autres chaînes confèrent une haute affinité au récepteur et/ou permettent la transduction du signal. Parmi ces chaînes associées, certaines sont communes à différents récepteurs et permettent de subdiviser cette famille en trois groupes *(fig. 5.2)* :

— la chaîne γ est commune aux récepteurs de l'IL-2, l'IL-4, l'IL-7, l'IL-9, l'IL-15 ;
— la chaîne β est partagée par les récepteurs de l'IL-3, de l'IL-5 et du facteur stimulant les colonies de granulocytes/macrophages (GM-CSF) ;

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

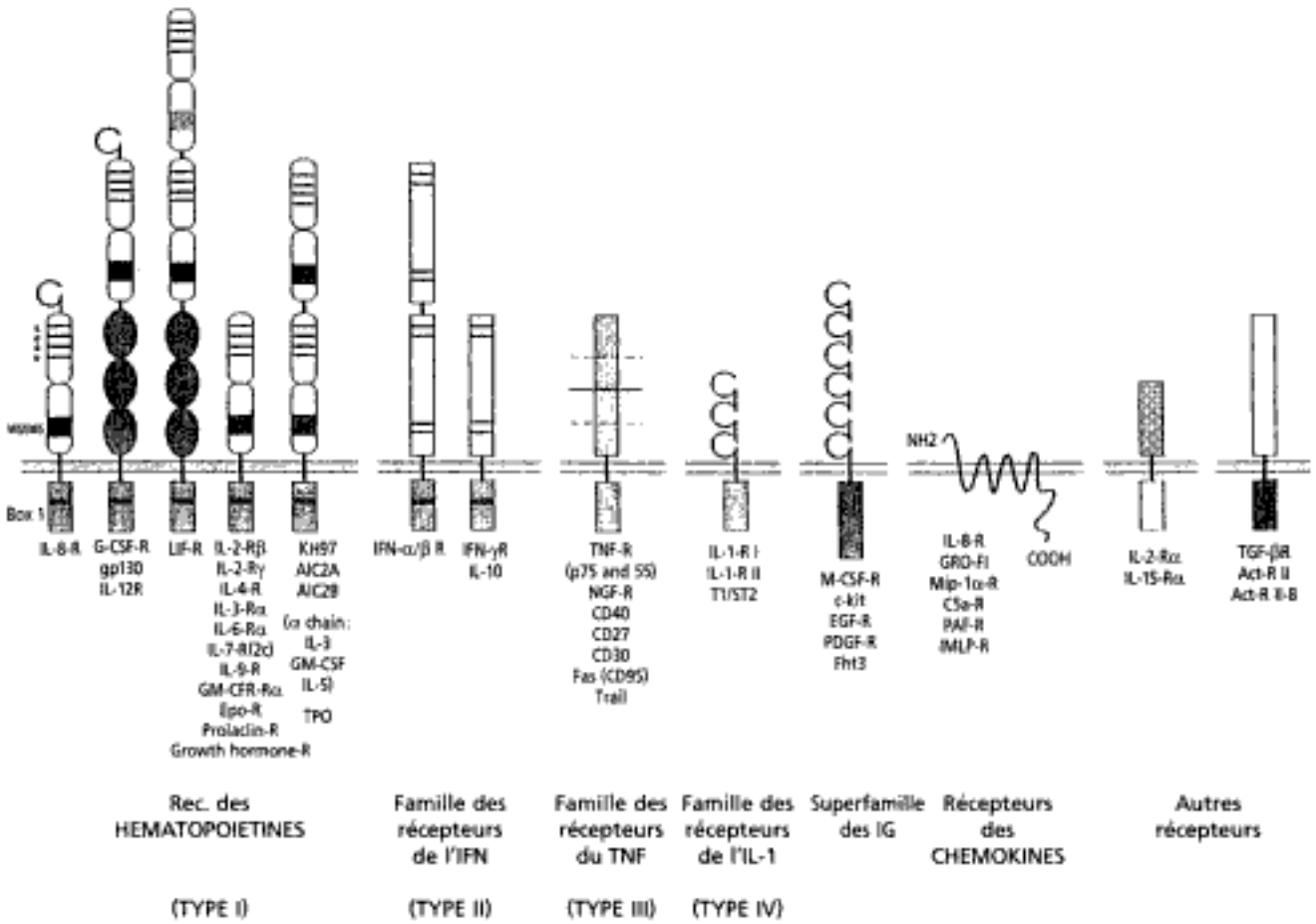


Figure 5.1 – Structure des récepteurs des cytokines (d'après Bach JF. Immunologie, de la biologie à la clinique. Paris : Flammarion, Médecine-Sciences 1999 : 115).

— la chaîne gp130 est retrouvée au niveau des récepteurs de l'IL-6, du *leukemia inhibitor factor* (LIF), de l'oncostatine M (OSM), du *ciliary neutrophic factor* (CNTF), de l'IL-11, de la cardiotrophine.

2 Récepteurs des interférons (IFN) (type II)

Cette famille regroupe les récepteurs des IFNα, β et γ ainsi que le récepteur de l'IL-10. Ces récepteurs partagent une organisation similaire dans un domaine extracellulaire qui contient des résidus cystéine et tryptophane dont la position est bien conservée.

3 Récepteurs du TNF (type III)

Cette famille comprend les deux types de récepteurs (p55 et p75) des facteurs de nécrose des tumeurs (TNF), mais également le récepteur pour le NGF, les molécules CD40, CD27 et les récepteurs de mort cellulaire *(death receptors)* tels que Fas (CD95), Tramp, Trail-R1 et Trail-R2. La partie extracellulaire des récepteurs de cette famille comporte quatre domaines répétitifs riches en cystéine dont la position est extrêmement bien conservée.

4 Récepteurs de cytokines apparentés à la superfamille des immunoglobulines

Cette famille se distingue par une suite de trois ou cinq domaines « immunoglobuline-like » dans leur partie extracellulaire. On peut la subdiviser en deux groupes selon la présence (récepteurs pour : *epidermal growth factor* ou R-EGF, *macrophage colony stimulating factor* ou R-MCSF, *platelet-derived growth factor* ou R-PDGF, *fms-like tyrosine kinase ligand* ou Flt3 – récepteur exprimé par les cellules souches CD34+, son ligand, Flt3-L, est

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

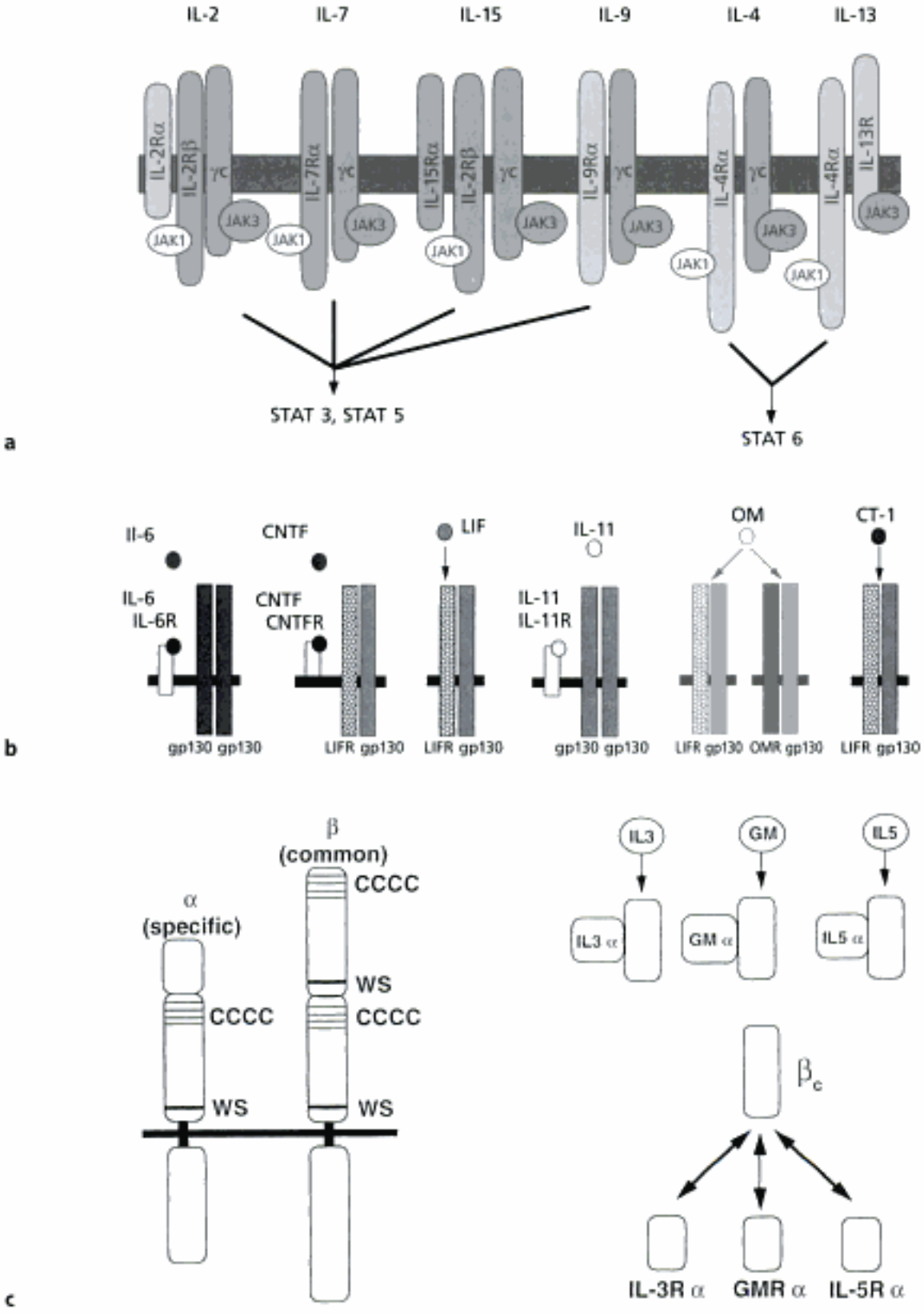


Figure 5.2 – **(a)** Famille de récepteurs de cytokines partageant la chaîne γ (le récepteur de l'IL-1 ne partage pas cette chaîne γ, mais la chaîne α de l'IL-4R). **(b)** Famille des récepteurs partageant la chaîne gp130 ; CNTF : *ciliary neurotrophic factor* ; OM : oncostamine M ; CT : cardiotrophine ; IL-6 : interleukine-6 ; IL-11 : interleukine-11 ; LIF : *leukemia inhibitor factor*. **(c)** Récepteurs de haute affinité pour l'IL-3, l'IL-5 et le GM-CSF. Ces trois récepteurs partagent une chaîne β commune et ont une chaîne α spécifique.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

notamment synthétisé par les cellules stromales médullaires), ou l'absence d'activité tyrosine kinase intrinsèque (récepteurs pour l'IL-1 de type I et II).

Certaines chaînes de récepteurs de cytokines n'appartiennent pas à l'une des quatre familles de récepteurs. C'est le cas des récepteurs du TGFβ de type II et des chaînes α des récepteurs de l'IL-2 et de l'IL-15.

B Notion de signaux de transduction induits par les cytokines

La liaison de la cytokine à son récepteur entraîne une oligomérisation des récepteurs et l'activation par phosphorylation des Janus kinases (Jak) associées aux régions cytoplasmiques des chaînes du récepteur. Les facteurs *signal transducer and activator of transcription* (STAT), présents dans le cytoplasme sous forme monomérique inactive, sont phosphorylés par l'action des Jak, ce qui conduit à leur dimérisation par interaction de leur domaine SH2 avec les phosphotyrosines. La forme dimérique des STAT (homo ou hétérodimères) est transloquée vers le noyau où elle se lie à des séquences d'ADN spécifiques *(fig. 5.3)*. Différentes combinaisons de Jak et STAT sont utilisées pour chaque cytokine. Des mêmes Jak et STAT sont activées parfois par différentes cytokines dont les mécanismes d'action peuvent alors être redondants. Des cytokines empruntant les mêmes Jak et STAT sont parfois regroupées dans une même famille *(fig. 5.4)*.

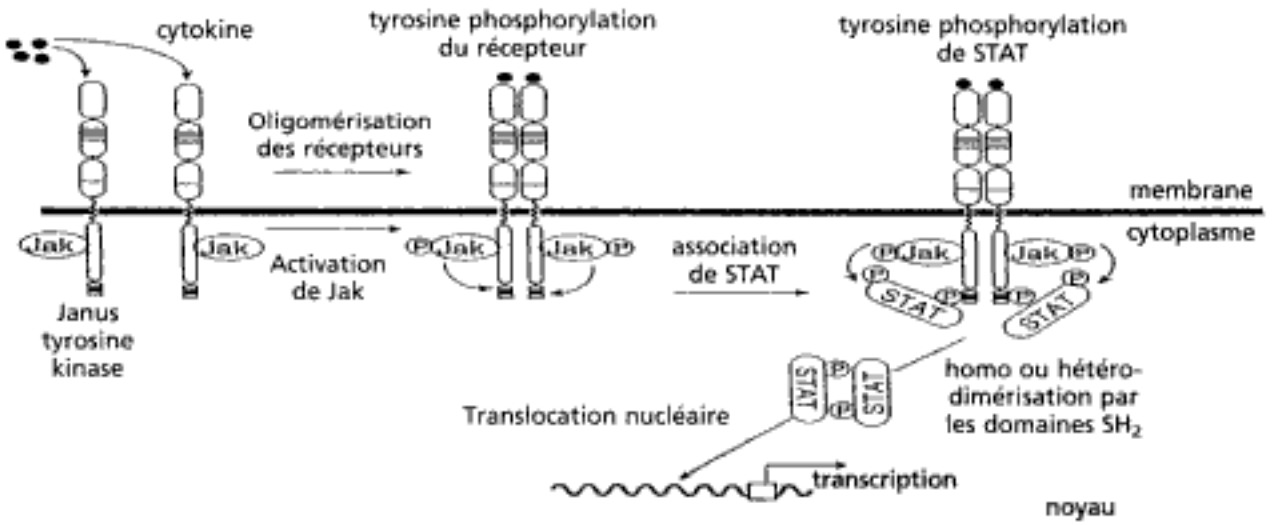


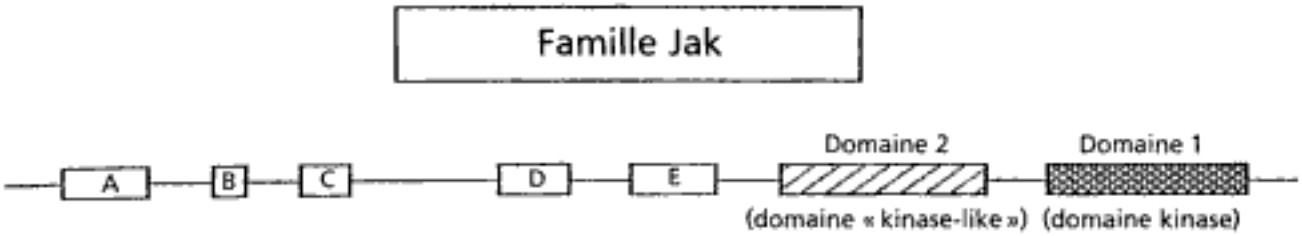
Figure 5.3 – Modèle simplifié de signalisation par les récepteurs de cytokines. La liaison de la cytokine à son récepteur entraîne l'oligomérisation des récepteurs (dans le cas des récepteurs formés de plusieurs sous-unités). La juxtaposition des Janus kinases (Jak) entraîne leur phosphorylation réciproque, leur activation et le recrutement de STAT cytoplasmiques qui, par phosphorylation de leur tyrosine, forment des homo ou hétérodimères (par liaison Y-P au domaine SH2) transloqués dans le noyau où ils exercent leur activité de facteurs de transcription.

II Propriétés communes des cytokines

Il s'agit de glycoprotéines d'un poids moléculaire variant entre 10 et 50 kDa. Elles possèdent un nombre variable de sites de glycosylation et de ponts disulfures. Tandis que les ponts disulfures sont indispensables à l'expression de l'activité biologique, la présence de

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com



	Taille	Localisation chromosomique (homme)	Expression	Rôle dans la transmission du signal
Jak 1	135 KDa	1 p 31.3	Ubiquitaire	IFNα/β/γ ; IL-6/CNTF/LIF/IL-11 ; IL-3/GM-CSF/IL-5 ; IL-2/IL-4/IL-7 ;
Jak2	130 KDa	10 p23-p24	Ubiquitaire	IFNγ ; IL-12 ; G-CSF ; GH ; PRL ; EPO ; IL-6/CNTF/LIF/IL-11 ; IL-3/GM-CSF/IL-5 ;
Jak3	120 KDa	4 q 31	Myéloïde/lymphoïde	IL-2/IL-4/IL-7 ;
TYK2	140 KDa	19 p 13.2	Ubiquitaire	IFNα/β ; IL-12 ; IL-6/CNTF/LIF/IL-11 ;

Figure 5.4 – Caractéristiques des kinases de la famille Jak (A, B, C, D, E définissent les zones de principales homologies entre les différents membres de cette famille).

résidus sucrés ne l'est pas. Ainsi les cytokines recombinantes non glycosylées produites dans les systèmes bactériens sont biologiquement actives.

Certaines cytokines sont actives sous forme de monomères (IL-1, IL-6) tandis que d'autres peuvent l'être sous forme de dimères (IL-8, IL-17) voire de trimères (TNF). Les concentrations actives sont de l'ordre de la nanomole (10^{-9} M/L) ou de la picomole (10^{-12} M/L).

Les cytokines ne sont pas habituellement synthétisées par les cellules au repos mais principalement en réponse à un signal activateur. Les micro-organismes, via certains de leurs composants (LPS), les mitogènes et les antigènes peuvent déclencher une production de cytokines.

Par ailleurs, la plupart des cytokines induisent la production d'autres cytokines et entraînent ainsi des *réactions en cascade,* créant une sorte de réseau multimoléculaire *(cytokine network)*.

La régulation de la synthèse des cytokines se fait le plus souvent à l'étape transcriptionnelle (synthèse d'ARN). Dans certains cas une stabilisation post-transcriptionnelle (GM-CSF) ou la maturation de précurseurs (IL-1, TGFβ) participent à la régulation de leur production.

Une des particularités principales des cytokines est leur *redondance* : l'induction d'une même réponse cellulaire peut être obtenue avec différentes cytokines. Ces activités redondantes s'expliquent en partie par le partage d'une chaîne commune entre différents récepteurs de cytokines. Ainsi les souris dont le gène de l'IL-2 a été délété ne présentent pas d'anomalies de différenciation des lymphocytes T ni de déficits quantitatifs du nombre de ces cellules alors que l'IL-2 est considérée comme le facteur de croissance majeur des lymphocytes T. *In vivo*, d'autres cytokines (IL-4, IL-7, IL-9...) peuvent en réalité suppléer l'IL-2 dans son rôle de facteur de croissance.

La distribution des récepteurs aux cytokines est assez ubiquitaire, ce qui explique les *effets pléiotropiques* (multiples activités biologiques) de ces molécules.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

III Principales activités biologiques des cytokines

A Polarisation T_H1 et T_H2 de la réponse immune

Au milieu des années 1980, le groupe de Mosmann a montré que des clones de lymphocytes T murins CD4 pouvaient être divisés en deux groupes suivant leur profil de sécrétion de cytokines. Ainsi les lymphocytes T CD4 T_H1 (pour T *helper* de type 1) produisaient de l'IL-2, de l'IFNγ et du TNFβ tandis que les lymphocytes T CD4 T_H2 sécrétaient de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-6, de l'IL-10 et de l'IL-13.

Ces populations T_H1 et T_H2 dérivent d'un précurseur commun appelé T_H0 produisant de l'IFNγ associé à de l'IL-4. En présence d'IL-12 sécrétée par des macrophages ou des cellules dendritiques, les lymphocytes T_H0 vont se différencier en lymphocytes T T_H1, tandis que dans un environnement riche en IL-4, les lymphocytes T_H0 se différencient en lymphocytes T T_H2.

Cette classification nosologique s'est avérée associée à une dichotomie fonctionnelle. Ainsi les clones T_H1 via l'IL-2 et l'IFNγ sont impliqués dans l'activation des macrophages et des lymphocytes T cytotoxiques et les réactions d'hypersensibilité retardée. En revanche, les clones T_H2 qui synthétisent préférentiellement de l'IL-4, de l'IL-6, de l'IL-10 et de l'IL-13 privilégient la prolifération et la différenciation des lymphocytes B, d'où leur rôle clé dans l'immunité humorale. Les clones T_H2 produisent également de l'IL-5, un facteur indispensable pour la croissance et la différenciation des polynucléaires éosinophiles, ce qui explique l'importance des cellules T_H2 dans les réactions d'hypersensibilité immédiate.

La validité de ce modèle a été démontrée dans des systèmes expérimentaux. Ainsi, certains agents infectieux comme le bacille de Hansen (lèpre) ou *Leishmania major* peuvent entraîner selon la réponse de l'hôte des formes inflammatoires relativement localisées avec peu de micro-organismes (leishmaniose cutanée, lèpre tuberculoïde...), ou au contraire des formes systémiques caractérisées par une absence d'hypersensibilité retardée, une prolifération massive des micro-organismes et une très forte réponse Ac (lèpre lépromateuse, leishmaniose viscérale). Les premières formes correspondent à une réponse de type T_H1 et les secondes à une réponse de type T_H2. De façon générale, l'organisme semble mieux protégé contre l'infection par des pathogènes intracellulaires par une réponse T_H1. Les réponses T_H2 sont plus efficaces vis-à-vis de pathogènes à habitat extracellulaire *(tab. 5.1)*.

Les facteurs orientant la réponse immune initiale vers une voie T_H1 ou T_H2 ne sont pas encore bien définis. Le fond génétique de l'individu, la concentration de l'antigène, la voie d'immunisation et le type de cellules présentatrices d'antigènes pourraient influencer ce choix de réponse.

Ce concept de réponses T_H1 et T_H2 tend à s'étendre chez l'homme à d'autres champs de la pathologie, incluant les maladies auto-immunes, l'allergie et le cancer *(tab. 5.1)*.

B Cytokines et inflammation

La réponse inflammatoire est une réponse normale de l'organisme à toute agression extérieure.

Les résidus bactériens (endotoxines, LPS...) et les fragments qui résultent du clivage du composant C3 (anaphylatoxines C3a et C5a) après activation du complément par différentes substances sont capables d'induire la synthèse de cytokines au niveau des foyers inflammatoires. L'IL-1 et le TNF suivis par l'IL-6 sont les premières cytokines produites

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 5.1 – Polarisation T_H1/T_H2 de la réponse immunitaire dans différentes pathologies (d'après Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets. Immunol Today 1996 ; 17 : 138-46).

Agent pathogène/maladie	Polarisation préférentielle de la réponse immunitaire de l'hôte	
Leishmania major	Réponse T_H1 protectrice	
Trypanosoma cruzei	Réponse T_H1 protectrice	Les lymphocytes T_H1 transfèrent la protection
Schistosoma mansoni	Réponse T_H2	Les œufs du schistosome induisent une réponse T_H2 associée à la formation de granulome
Candida	Réponse T_H1 protectrice	
Mycobacterium tuberculosis	Réponse T_H1	La présence dans le liquide pleural d'IFNγ, contrairement à celle d'IL-4 et d'IL-5, est corrélée avec la résistance pathogène
VIH	Déviation T_H1/T_H2	Augmentation des réponses impliquant l'IL-4 et diminution des réponses impliquant l'IFNγ chez les patients séropositifs (VIH+) qui progressent vers la maladie déclarée (sida)
Sclérose en plaques (SEP)	Lymphocytes T_H1 anti-protéine basique de la myéline (MBP) présents chez les patients	Au cours de l'encéphalite allergique expérimentale (modèle expérimental de SEP) les clones lymphocytaires anti-MBP T_H1 sont pathogènes
Diabète insulinodépendant auto-immun (diabète de type I, DID)		Dans les modèles expérimentaux de DID (souris NOD) les lymphocytes T_H1 spécifiques d'antigènes d'îlots de Langerhans sont pathogènes
Polyarthrite rhumatoïde (PR)	Réponse T_H1	Production d'IFNγ, mais pas d'IL-4, par le tissu synovial de patients atteints
Allergie	Réponse T_H2	Chez les patients, les clones lymphocytaires T spécifiques de l'allergène expriment un phénotype T_H2
Asthme atopique	Réponse T_H2	Chez les patients, présence de cytokines de type T_H2 dans le liquide de lavage bronchique
Rejet d'allogreffe	Réponse préférentiellement T_H1	
Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë	Réponse T_H1	
Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) chronique	Réponse T_H2	

dans les heures suivant le déclenchement de la réaction inflammatoire. L'augmentation de la température au cours d'une infection est le reflet de l'activité pyrogène de l'IL-1.

1 Cytokines et régulation des protéines d'adhésion

Les cytokines dites « pro-inflammatoires » tels l'IL-1 et le TNF vont exercer différentes activités pléiotropes qui vont déclencher, amplifier et entretenir le processus inflammatoire. Ainsi en augmentant l'expression de molécules d'adhésion sur les cellules endothé-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

liales (ICAM 1, VCAM 1...), l'IL-1 et le TNF vont faciliter l'adhérence sur les cellules endothéliales des neutrophiles et des lymphocytes T puis leur diapédèse vers les tissus.

2 Rôle des cytokines dans la coagulation

L'IL-1 et le TNF augmentent les fonctions procoagulantes des cellules endothéliales en activant la sécrétion d'un inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et en diminuant la sécrétion de tPA. Tous ces effets modifient l'équilibre thrombogénique en induisant un dépôt de fibrine et une coagulation intravasculaire.

3 Rôle des cytokines dans la production de médiateurs lipidiques et de radicaux libres

Au cours des phénomènes inflammatoires, il existe une libération de médiateurs dérivés de l'acide arachidonique ; parmi ceux-ci on peut citer les leucotriènes, les prostaglandines et les thromboxanes. La première étape de production des prostaglandines et des thromboxanes est catalysée par la cyclo-oxygénase alors que la voie de production des leucotriènes est régulée par la lipo-oxygénase. L'IL-1 et/ou le TNF sont capables d'induire par différentes cellules cibles ces médiateurs lipidiques, notamment de la prostaglandine E2 (PGE2). Un autre lipide bronchoconstricteur et provoquant une activité procoagulante plaquettaire est le *platelet activating factor (PAF)* produit par des monocytes et les cellules endothéliales activées par l'IL-1 et le TNF.

L'augmentation de la permabilité vasculaire induite par l'IL-1 et le TNF est probablement due en partie à l'action combinée des prostaglandines et du PAF.

La production de dérivés de l'oxygène et de radicaux libres toxiques par les cellules phagocytaires stimulées par des cytokines contribue à l'activité microbicide mais exerce aussi une destruction des tissus environnants.

4 Rôle des cytokines dans la production des protéines de la phase aiguë

Lors d'une réaction inflammatoire, la réaction locale est donc caractérisée par les phénomènes de perméabilité vasculaire, de migration cellulaire, d'activation des cellules et de production des médiateurs de l'inflammation. Puis survient une réaction systémique, qui se caractérise par des modifications hématologiques et un changement important de la concentration de protéines de la phase aiguë de l'inflammation synthétisées par le foie (protéine C réactive ou CRP, sérum amyloïde A, haptoglobine, fibrinogène...). Ces protéines présentent le plus souvent une activité anti-inflammatoire et vont tendre à circonscrire et limiter cette réaction.

Bien que l'IL-1, le TNF et l'IL-6 soient capables d'induire la production de certaines protéines de la phase aiguë, il semble que seule l'IL-6 puisse provoquer la stimulation du spectre complet de ces protéines chez l'homme. Le dosage de certaines de ces protéines comme la CRP est un reflet précoce d'une réaction inflammatoire qui peut précéder parfois les signes cliniques de cette réaction.

IV Régulation de la production ou de l'activité des cytokines

A Modulation de l'action des cytokines par des ligands extracellulaires

Des récepteurs solubles pour un grand nombre de cytokines (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, GM-CSF, TNF, IFN) ont été mis en évidence dans différents milieux biologiques. Ils résultent soit d'un clivage protéolytique du récepteur lié à la membrane ou d'un

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

épissage alternatif de l'exon codant pour le domaine transmembranaire ou cytoplasmique du gène du récepteur membranaire. Ces récepteurs solubles peuvent inhiber l'activité biologique de la cytokine en empêchant par compétition sa liaison aux récepteurs cellulaires. Dans d'autres cas, ces récepteurs solubles peuvent augmenter la demi-vie de la cytokine en diminuant son catabolisme, en la stabilisant par formation d'un complexe.

De nombreux virus sécrètent des molécules apparentées aux récepteurs solubles aux cytokines, jouant le rôle de leurre pour le système immunitaire et participant aux mécanismes d'échappement viral au contrôle immunitaire.

Dans le cas de l'IL-1, il existe une molécule antagoniste, IL-1 Ra, qui se lie aux récepteurs d'IL-1 sans induire de réponse cellulaire et bloque ainsi l'activité de la cytokine par compétition au niveau du récepteur.

D'autres molécules sont capables de se fixer de façon spécifique sur une cytokine donnée (anticorps naturel anti-cytokines, IL-18 *binding protein*) et d'inhiber ainsi son activité. D'autres peuvent lier de nombreuses cytokines (uromoduline, α2-macroglobuline). Certains de ces ligands vont soit augmenter l'activité biologique de la cytokine en diminuant son taux de catabolisme et son élimination rénale soit empêcher son activité par compétition de liaison avec leur récepteur membranaire.

B Cytokines aux potentialités anti-inflammatoires

Un certain nombre de cytokines sont capables d'inhiber la production *in vitro* des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF...) par les monocytes/macrophages. C'est le cas de l'IL-4, de l'IL-10, de l'IL-13 et du TGFβ. L'interféron α joue également un rôle anti-inflammatoire en limitant la production de certaines cytokines pro-inflammatoires comme le TNFα et en augmentant la concentration des récepteurs solubles aux TNF. L'IL-6 en augmentant l'IL-1 Ra et les récepteurs solubles au TNF est également considérée comme une cytokine anti-inflammatoire.

In vivo le rôle de ces cytokines anti-inflammatoires a été démontré dans différents modèles. Dans le choc endotoxinique, l'IL-10 inhibe la production de TNFα et prévient les manifestations cliniques secondaires à l'administration d'endotoxine. Les souris rendues déficientes (*knock out*, ou KO) pour le gène de l'IL-10 ou du TGFβ meurent rapidement avec les signes d'une inflammation multifocale chez les souris KO pour le TGFβ ou en développant une inflammation localisée au niveau du tube digestif pour les souris KO IL-10. Ces exemples illustrent la contribution de ces cytokines anti-inflammatoires au maintien de l'homéostasie.

C Balance T_H1-T_H2

Les deux populations de lymphocytes T-CD4 T_H1 et T_H2 se régulent mutuellement via leur cytokine sécrétée. Lorsqu'une population devient dominante, elle réprime le développement de l'autre population. Ainsi, l'IFNγ est antagoniste des cellules T_H2 en inhibant leur prolifération tandis que l'IL-4 bloque la différenciation et l'activité des cellules T_H1. De même l'IL-10 en altérant certaines fonctions des cellules présentatrices d'antigènes interfère avec le développement des lymphocytes T_H1. L'IL-12, cytokine sécrétée par les macrophages et les cellules dendritiques, favorise la différenciation des lymphocytes T_H1.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

D Régulation hormonale

1 Glucocorticoïdes

Sous l'effet de l'IL-1, de l'IL-6 et du TNF, l'hypothalamus produit le *corticotrophin-releasing factor* (CRF), qui agit sur les cellules de l'hypophyse pour leur faire produire l'hormone adrénocorticotrope (ACT_H). Cette dernière, agissant sur les surrénales, est responsable de la production des glucocorticoïdes, puissants inhibiteurs de la production des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF). Ainsi ces cytokines sont à l'origine d'une boucle de rétro-inhibition impliquant l'axe neuroendocrinien.

2 Œstrogènes

Les œstrogènes inhibent l'activité de certaines cytokines comme l'IL-6. Cela explique qu'au moment de la ménopause, l'IL-6 en activant les ostéoclastes favorise des phénomènes de résorption osseuse.

V Cytokines et pathologie

A Déséquilibre T_H1/T_H2

Le *tableau 5.I* résume les différentes pathologies où un déséquilibre de la balance T_H1/T_H2 a été mis en évidence. Dans certains cas cette polarisation est directement liée à la pathogénie de la maladie (maladies parasitaires, allergie...) et des stratégies thérapeutiques visant à modifier ce déséquilibre constituent le rationnel de traitement de ces maladies.

B Cytokines et maladies lymphoprolifératives

De nombreuses cytokines peuvent moduler le phénotype de cellules tumorales en agissant sur la vitesse de prolifération des cellules ou en régulant l'expression ou la sécrétion de protéines.

Ainsi les souris transgéniques pour l'IL-6 présentent une hypergammaglobulinémie polyclonale et une plasmocytose. Si un réarrangement de c-myc est induit chez ces souris, elles développent un myélome.

Les souris transgéniques pour l'IL-9 développent des lymphomes thymiques dans 7 % des cas. L'incidence de ces tumeurs peut être augmentée à 100 % si un mutagène normalement non pathogène chez la souris est administré à faibles doses.

Les souris transgéniques pour l'IL-7 développent des prolifération lymphocytaires polyclonales précédant l'émergence de lymphomes B et T.

C Déficits immunitaires associés à un défaut de signalisation via les récepteurs de cytokines

1 Déficits d'expression de la chaîne γ associés aux récepteurs de cytokines de la famille de l'IL-2

Les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) liés à l'X (50 à 60 % des DICS) correspondent à des mutations du gène codant la chaîne commune γc (CD132) des récepteurs d'IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 et IL-15. Ces malades ont une absence de lymphocytes T et NK

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

matures et une lymphocytose B. Un phénotype analogue est observé après invalidation du gène γc chez la souris. Le déficit T est en grande partie consécutif à l'absence de récepteur fonctionnel d'IL-7 tandis que le déficit en cellules NK est dû à l'absence de signal induit par l'IL-15.

2 Déficit de Jak3

Le déficit en Jak3 est un DICS transmis sur le mode autosomique récessif induisant un phénotype très proche du déficit en chaîne γc puisque cette chaîne transmet un signal cellulaire en activant Jak3. Ce déficit est caractérisé par une absence de lymphocytes T et NK et des lymphocytes B en nombre normal mais incapables de répondre à l'IL-4.

VI Dosages des cytokines

La sécrétion de cytokines est le plus souvent pulsatile (demi-vie courte) et leurs concentrations sériques atteignent rarement le nanogramme par mm^3, rendant souvent ces dosages délicats. Par ailleurs la présence dans le sérum ou milieux biologiques de ligands solubles pour les cytokines peuvent interférer avec certaines méthodes de dosages.

On distingue les dosages immunochimiques (ou antigéniques) et les dosages biologiques. Les dosages antigéniques (méthodes immunoenzymatiques ou radio-immunologiques) ont l'avantage de leur spécificité mais ne renseignent pas sur l'activité biologique de la cytokine, notamment lorsque celle-ci est présente sous forme de complexe macromoléculaire. Les dosages biologiques mesurent une activité fonctionnelle de la cytokine. Ils sont plus lourds à mettre en œuvre et leur spécificité peut être discutée puisque différentes cytokines peuvent présenter des propriétés redondantes.

Néanmoins leur dosage peut fournir des informations utiles dans différentes situations cliniques.

L'élévation des concentrations de TNFα dans le LCR est un marqueur de rechute ou de progression dans la sclérose en plaques et un marqueur prédictif de mortalité dans le paludisme cérébral.

De nombreuses cytokines (TNF, IL-6) sériques sont augmentées précocement dans le choc septique. Une hyperproduction de TNFα (et d'autres cytokines, IL-1, IL-6) a été mise en évidence dans la polyarthrite rhumatoïde.

Certaines cytokines sériques (IL-6, IL-10, TNFα) sont considérées comme des marqueurs pronostiques ou facteurs prédictifs de réponse thérapeutique dans différents cancers.

En routine hospitalière certains dosages plus simples peuvent représenter un bon reflet de la production de cytokines *in vivo*. Ainsi, les concentrations sériques de CRP s'élèvent dans les trois heures qui suivent la sécrétion d'IL-6, ce qui constitue donc un bon marqueur précoce d'un syndrome inflammatoire.

Le dosage de la forme soluble de CD23 (récepteur de basse affinité pour les IgE) dans le sérum est un marqueur de l'activité biologique de l'IL-4 et de l'IL-13.

Le dosage de la forme soluble du récepteur de l'IL-2 (CD25) est un bon marqueur d'activation des lymphocytes T *in vivo*.

Le dosage de la néoptérine dans le sérum ou l'urine est un reflet d'une activation macrophagique *in vivo* par de l'IFNγ.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

VII Applications thérapeutiques des cytokines et anti-cytokines

A Cancérologie

1 Interleukine-2

L'interleukine-2 est le facteur de croissance majeur des lymphocytes T ; elle stimule l'activité des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules *natural killer*.

Des taux de réponses cliniques objectives de 10 à 15 % ont été rapportés lors de l'emploi d'interleukine-2 (Proleukin®) dans le mélanome et les cancers du rein. Il semble que son efficacité diminue lorsque les malades traités présentent des tumeurs évoluées avec de nombreux facteurs de mauvais pronostic clinique (ECOG > 1, nombreux sites métastatiques, syndrome biologique inflammatoire).

L'utilisation de l'interleukine-2 est contre-indiquée en présence d'antécédents de cardiopathies ou de maladies auto-immunes. La principale toxicité de l'IL-2 est associée à un syndrome de fuite capillaire pouvant entraîner des troubles hémodynamiques à type d'insuffisance cardiaque, d'épanchements séreux et d'insuffisance rénale fonctionnelle.

Une étude multicentrique française vient de démontrer que l'association IL-2/IFNα dans les cancers du rein était supérieure à l'utilisation de chaque cytokine employée en monothérapie, en termes de taux de réponse (18 %) et d'intervalle libre sans récidive.

2 Interféron α

L'IFNα peut inhiber la prolifération tumorale et induire la différenciation de cellules tumorales. Il stimule l'activité de lymphocytes T cytotoxiques et des cellules *natural killer*.

L'IFNα présente une efficacité remarquable chez des patients atteints de leucémies à tricholeucocytes. Il est également employé dans le sarcome de Kaposi, la leucémie myéloïde chronique, des lymphomes folliculaires et certains lymphomes cutanés à cellules T.

Il peut être employé en traitement adjuvant dans le mélanome, le cancer du rein et les cancers du sein.

B Maladies infectieuses

L'IFNα, aux nombreuses propriétés antivirales, est utilisé dans les hépatites B et C chroniques.

L'IL-2 en permettant une augmentation des lymphocytes T CD4 est utilisée en association aux trithérapies virales dans l'infection par le VIH.

Les Ac monoclonaux anti-TNFα et les récepteurs solubles de TNF sous forme de molécules hybrides TNF R-Fc sont en cours de développement dans le paludisme cérébral et certains chocs infectieux.

C Maladies auto-immunes

L'IFNβ (Bétaféron®, Avonex®) est efficace dans la sclérose en plaques. Il a été démontré chez ces patients recevant de l'IFNβ une réduction de la fréquence (30 %) et de la sévérité des poussées, aussi bien que du nombre d'hospitalisations en rapport avec la maladie. De plus l'intervalle libre entre les poussées a été augmenté. Il n'a pas été démontré d'effets de l'IFNβ sur la durée des poussées, les symptômes entre les poussées ou la progression de la maladie.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Des anticorps monoclonaux anti-TNFα et les récepteurs solubles de TNF sont également en cours d'expérimentation dans la polyarthrite rhumatoïde.

L'IL-10 et l'IL-4 sont en cours d'essai dans certaines maladies inflammatoires, en raison de leur capacité de bloquer la synthèse de TNF, d'IL-1 et de protéases.

Ouvrages de référence

Cavaillon JM. Les cytokines. Paris : Masson, 1996.

Fridman WH, Tartour E. Cytokines and cell regulation. *In :* Molecular aspects of Medicine. Vol. 18. Oxford, England : Elsevier Science Ltd, 1996 : 3.

Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets. Th1, Th2 and more. Immunology Today 1996 ; 17 : 138.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 6

Complément

Bernard Piqueras

I Cascade du complément

Elle comprend trois étapes :
— l'activation par la voie classique ;
— l'activation par la voie alterne ;
— la voie commune terminale et la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC).

A Voie classique

La voie classique du complément est activée :
— par les immunoglobulines agrégées entre elles ou sous forme de complexes immuns (Ag-Ac), surtout les IgM, mais également à un moindre degré les IgG1 et IgG3 ;
— par certaines membranes biologiques, par l'ADN, par la CRP *(C reactive protein)*, par le complexe héparine-protamine, ou par les cristaux d'urate monosodés.

Elle comprend deux étapes :
— la formation de la C1 estérase ;
— la formation de la C3/C5 convertase classique.

1 Formation de la C1 estérase

a Principe

C1q est constitué de 18 chaînes (6A, 6B, 6C), formant une structure en « bouquet à 6 fleurs » ; chaque « fleur » est constituée par un trimère ABC, et comprend une partie globulaire qui se fixe aux Ig, et une partie filamenteuse qui constitue la tige.

C1q s'associe à deux molécules de C1r et deux molécules de C1s pour former la C1 estérase (ou C1qrs). C1q constitue alors la partie « récepteur », fixant les complexes Ag-Ac, C1r et C1s formant la partie catalytique.

b Mécanismes de contrôle

Le C1-inh se fixe sur C1r et C1s, et les dissocie de C1q.

2 Formation de la C3/C5 convertase classique

a Principe

La C1 estérase clive C4 en C4a soluble (anaphylatoxine, non représentée dans la *figure 6.1*) et C4b, qui se fixe aux complexes immuns ou aux membranes biologiques.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

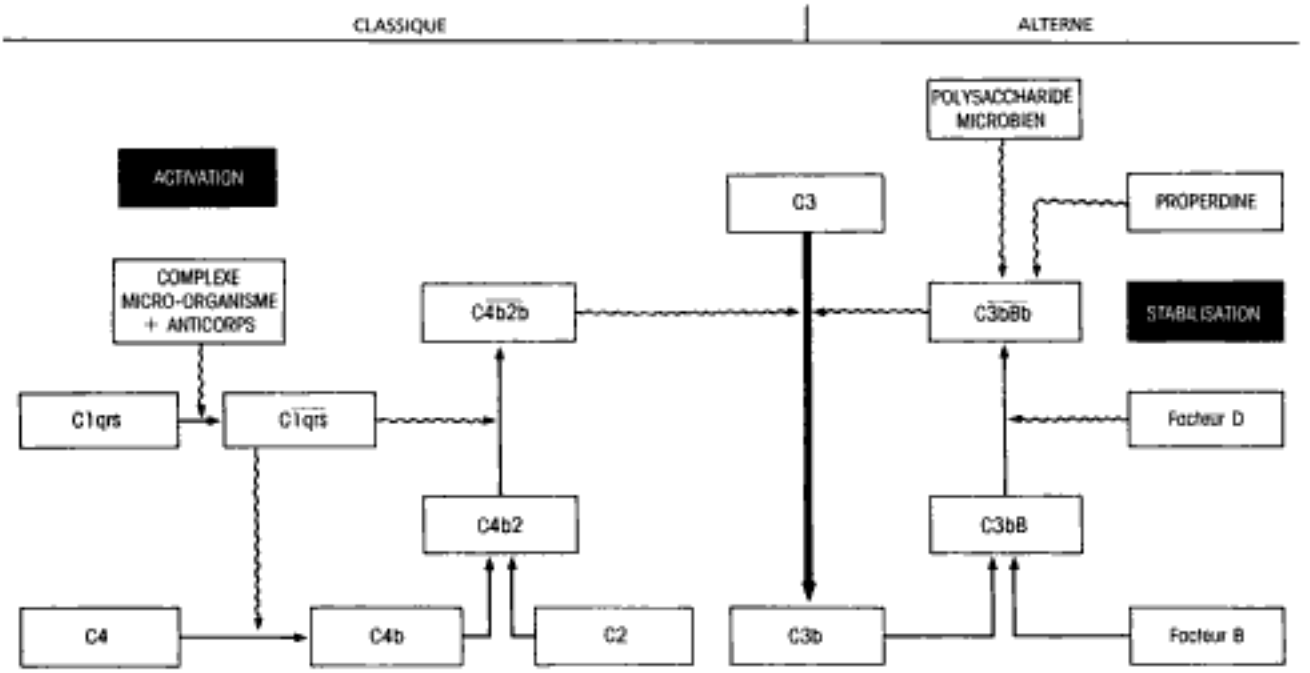


Figure 6.1 – Représentation schématique des voies alterne et classique du complément qui aboutissent chacune au clivage de C3 en C3b et C3a (non représenté sur ce schéma). La barre horizontale au-dessus d'un composé indique qu'il est actif. Les flèches ondulées signifient l'activation (d'après Roitt IM. Immunologie. Paris : éd. Pradel, 1990).

C2 se lie au C4b en présence de Mg^{++} et devient alors sensible à l'attaque par la C1 estérase, qui libère le C2a soluble alors que le C2b reste fixé au C4b (le plus gros fragment de C2, qui porte l'activité enzymatique, a été initialement nommé C2a. Dans certains textes la C3/C5 convertase est donc encore nommée C4b2a. La convention la plus simple, adoptée par Roitt et Janeway, est que le plus petit fragment soit toujours suivi de la lettre a).

C4b2b constitue la C3/C5 convertase classique (parfois aussi nommée C4b2a).

b Mécanismes de contrôle

Le complexe C4b2b est instable et tend à se dissocier rapidement.

La C4-bp *(binding protein)* constitue un inhibiteur compétitif du C2b, qui déplace celui-ci du complexe C4b2b et prend sa place.

Le facteur I clive le C4b ayant fixé la C4-bp.

Certains récepteurs membranaires (CR1, DAF...) peuvent fixer le C4b et favoriser sa dégradation par le facteur I.

B Voie alterne

La voie alterne du complément est activée :
— par le lipopolysaccharide (LPS) des bactéries (surtout les bacilles Gram négatif et le pneumocoque), par certains parasites comme le trypanosome ou les levures ;
— par les cellules infectées par certains virus, ou transformées par les IgA, les globules rouges xénogéniques, enfin par certaines substances comme l'agarose ou l'inuline.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Elle comprend deux étapes :
— la fixation du C3b ;
— la formation de la C3/C5 convertase alterne.

1 Fixation du C3b

a Principe

Le C3 est capable de s'autocatalyser en C3a soluble et en C3b susceptible de se fixer de façon covalente aux membranes biologiques.

Si le C3b se fixe à une membrane non activatrice, il est rapidement inactivé par les facteurs H, I et le CR1.

Au contraire, s'il s'agit d'une membrane activatrice, la phase d'amplification pourra avoir lieu.

b Mécanismes de contrôle

L'autocatalyse du C3 est quantitativement très faible et ne peut à elle seule activer la voie terminale du complément.

2 Phase d'amplification

a Principe

Le facteur B est capable de se lier au C3b en présence d'ions Mg^{++}.

Le facteur D est alors capable de cliver le facteur B en Ba soluble et Bb, qui reste associé au C3b.

Le complexe C3bBb constitue la C3/C5 convertase alterne, capable de cliver C5 en C5a et C5b *(fig. 6.2)*.

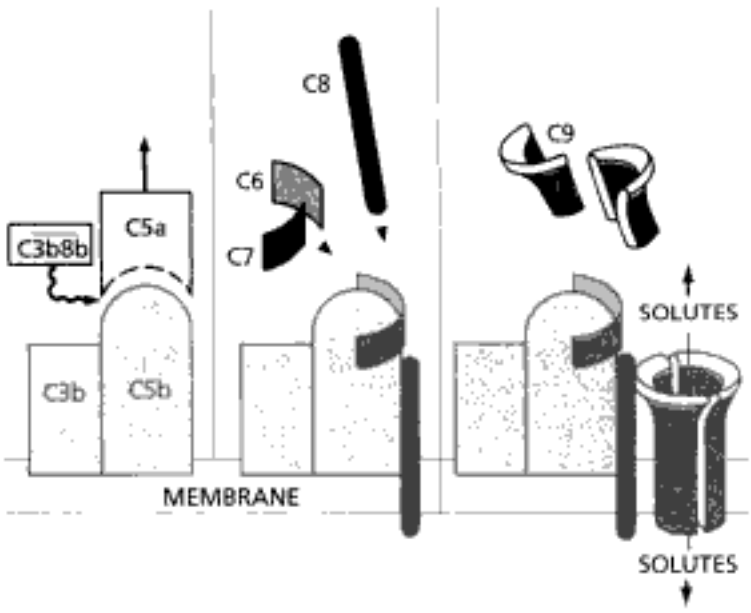


Figure 6.2 – Etapes qui suivent l'activation de C3, jusqu'à la production du complexe d'attaque membranaire (d'après Roitt IM. Immunologie. Paris : éd. Pradel, 1990).

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

b *Mécanismes de contrôle*

Le complexe C3bBb est instable et tend à se dissocier rapidement.

Le facteur H constitue un inhibiteur compétitif de Bb, qui déplace celui-ci du complexe C3bBb et prend sa place.

Le facteur I clive le C3b ayant fixé le facteur H.

Certains récepteurs membranaires (CR1...) peuvent fixer le C3b et favoriser sa dégradation par le facteur I.

La properdine stabilise le complexe C3bBb.

C Voie terminale

Elle comprend deux étapes :
— la formation du complexe C3b5b (ou plus précisément du complexe entre C3b et C5b) *(fig. 6.2)* ;
— la formation du complexe d'attaque membranaire.

1 Formation du complexe C3b5b

a *Principe*

Les C3/C5 convertases (classique et alterne) clivent le C3 en C3a (anaphylatoxine) et C3b, qui se fixe de façon covalente à la cellule cible.

C5 se lie au C3b et peut alors être clivé par les C3/C5 convertases en C5a (anaphylatoxine) et C5b, qui reste fixé et capable de fixer le C6.

b *Mécanismes de contrôle*

Le C3b est dégradé par le facteur I en C3f soluble et iC3b, lequel est à son tour dégradé en C3c et C3dg, enfin C3dg est dégradé en C3d et C3g.

2 Formation du complexe d'attaque membranaire

a *Principe*

Le C6 est capable de se fixer au complexe C3b5b formant le complexe C5b-6.

Le C7 peut se fixer au complexe C5b-6 pour former le C5b-7, lequel se dissocie du C3b et s'ancre à la membrane de la cellule cible.

Le complexe C5b-7 fixe alors successivement le C8 puis une molécule de C9.

Le complexe C5b-9 peut alors fixer plusieurs sous-unités C9, qui s'organisent pour former un pore à travers la membrane plasmique.

b *Mécanismes de contrôle*

La protéine S se fixe au C5b-7 formant le complexe sC5b-7 qui reste soluble et incapable de se fixer aux membranes.

II Récepteurs du complément

A CR1 (CD35)

Il fixe surtout le C3b et à un moindre degré iC3b.

Il est présent à la surface des érythrocytes +++, des neutrophiles et des éosinophiles,

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

des monocytes, des macrophages et des cellules dendritiques, enfin des lymphocytes T et B.

Il joue un rôle primordial dans la clairance des complexes immuns, et dans les mécanismes d'opsonisation.

B CR3 (CD11b/CD18)

Il fixe surtout iC3b et à un moindre degré C3d.

Il est présent à la surface des monocytes, des macrophages et des cellules dendritiques, des neutrophiles et des éosinophiles, des lymphocytes T et des cellules NK.

Il joue un rôle important dans les mécanismes d'opsonisation et de capture des Ag par les cellules présentatrices d'antigènes.

C CR4 (CD11c/CD18)

Il fait appel aux mêmes mécanismes que le CR3.

D CR2 (CD21)

Il fixe surtout C3d et C3dg, à un moindre degré iC3b.

Il est présent à la surface des lymphocytes B et des cellules folliculaires dendritiques.

Il joue un rôle primordial dans le contrôle de la réponse humorale.

C'est également le récepteur au virus EBV.

III Fonctions du complément

Elles sont les suivantes :
— fonction lytique ;
— rôle dans les mécanismes d'opsonisation et de phagocytose des antigènes ;
— rôle dans la clairance des complexes immuns ;
— rôle dans le contrôle de la réponse immunitaire spécifique : au niveau de la présentation des antigènes par les molécules du CMH classe II et de la production des anticorps par les lymphocytes B ;
— fonction chimiotactique du C5a ;
— fonction anaphylactique des facteurs C3a, C4a et C5a.

IV Explorations du complément

A Dosage du CH50

1 Principe

Des globules rouges de mouton sont recouverts d'immunoglobulines de lapin antihématies de mouton, et incubés en présence de dilutions successives du sérum à tester.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

On mesure alors le pourcentage de lyse des GR.

2 Courbe

Le pourcentage de lyse est exprimé en fonction de la quantité de sérum ajouté, donnant une courbe d'allure sigmoïdale *(fig. 6.3)*.

On définit le CH50 comme la quantité de sérum donnant 50 % d'hémolyse, et on l'exprime en pourcentage d'un témoin normal égal à 100 % constitué d'un pool d'au moins 30 sérums normaux (valeur normale = 100 ± 20 %).

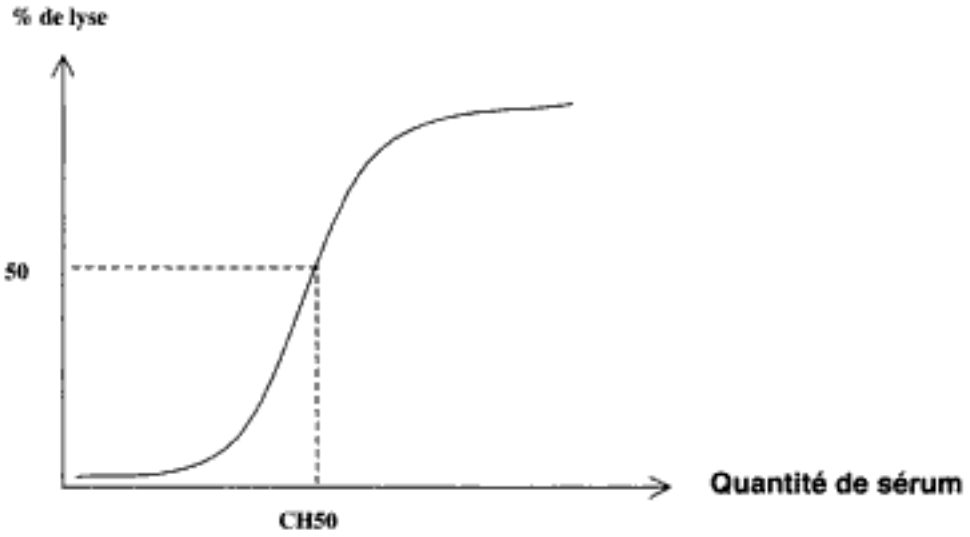


Figure 6.3 – Courbe représentant le dosage du CH50.

3 Conditions du prélèvement

Le prélèvement doit être acheminé au laboratoire :
— rapidement (< 3 heures) ;
— dans la glace ;
— le sérum est conservé à – 80 °C.

B Dosage des facteurs

Il existe deux types de dosages :
— dosages quantitatifs de la protéine (méthode immunochimique, utilisant des anticorps spécifiques anti-facteurs du complément) ;
— dosages qualitatifs, évaluant l'activité de chaque facteur (on teste l'activité hémolytique du sérum d'un patient comme pour le CH50 mais en ajoutant dans le test un excès de tous les facteurs sauf celui à doser).

C Interprétation

En pratique, on effectue dans un premier test de débrouillage un dosage du CH50 et des facteurs C3 et C4 (dosage immunochimique) :
— CH50 indosable, C3 et C4 normaux : témoigne de mauvaises conditions de transport ;
— CH50↑, C3↑ et C4↑ : s'observe au cours d'un syndrome inflammatoire ;
— CH50↓, C3↓ et C4↓ : témoigne d'une consommation par la voie classique ;

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

— CH50↓, C3↓ et C4 normal : témoigne d'une consommation par la voie alterne ;
— CH50↓, C3 normal, et C4↓ : impose le dosage du facteur C2 afin de distinguer entre un déficit isolé en C4, et un déficit combiné en C2 et C4.

On peut apporter les remarques suivantes :
— le C3Nef est un auto-anticorps d'isotype IgG, capable de se fixer sur la C3 convertase alterne et de prolonger sa demi-vie ;
— les facteurs C2, C4 et B sont codés au niveau du complexe majeur d'histocompatibilité de classe III sur le chromosome 6.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 7

Tolérance immunitaire et auto-immunité

Guy Gorochov

La tolérance immunitaire est un état de non-réponse à des antigènes particuliers ; elle est induite par une exposition antérieure à ces antigènes. Les mécanismes de tolérance sont nécessaires étant donné la grande diversité du système immunitaire, qui comprend théoriquement des réactivités spécifiques d'antigènes du soi possiblement à l'origine de réactions délétères.

I Moyens d'études expérimentaux

L'étude des mécanismes aboutissant à la tolérance a grandement bénéficié des techniques de transgenèse. Des animaux transgéniques peuvent exprimer au niveau de leurs lymphocytes un récepteur T particulier, dirigé contre un antigène du soi. Il a été ainsi possible de suivre chez l'animal le devenir de ces cellules T autoréactives. Le contrôle de ces cellules résulte de trois mécanismes :

— *délétion clonale :* les cellules sont physiquement éliminées à une étape particulière de leur développement ;
— *anergie :* les cellules sont toujours présentes mais ne réagissent pas à l'antigène, leur récepteur pour l'antigène apparaissant comme « déconnecté » de la machinerie de transduction du signal intracellulaire ;
— *suppression :* les cellules sont présentes, elles sont potentiellement actives mais leur activité est inhibée par des éléments extérieurs : cytokines ou cellules suppressives.

II Rôle du thymus dans l'induction de la tolérance aux auto-antigènes : sélections positive et négative des cellules T

Le thymus est l'organe central de la différenciation des cellules T. Les lymphocytes T s'y développent à partir de précurseurs médullaires immatures. Durant cette différenciation, les cellules T vont réarranger les segments de gènes codant pour le récepteur à l'antigène (TCR), et acquérir à l'état mature l'expression du corécepteur CD4 ou du corécepteur CD8.

Les thymocytes immatures ont un phénotype double positif CD4+-CD8+. La plupart

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

de ces cellules meurent dans le thymus sans être capables de poursuivre leur maturation.

Les thymocytes ayant réarrangé avec succès les segments génétiques permettant l'expression d'un TCR à leur surface sont sélectionnés positivement au niveau du cortex thymique par l'interaction avec des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) présentées par les cellules épithéliales thymiques. Dans cette première étape, les cellules doubles positives CD4+-CD8+ incapables d'engager le CMH de classe I ou le CMH de classe II ne sont pas maintenues en vie, et meurent d'apoptose.

Au décours de cette première étape de *sélection positive*, les thymocytes survivants sont simples positifs CD8+ ou CD4+, selon qu'ils ont interagi avec succès avec le CMH de classe I ou de classe II, respectivement.

Les lymphocytes simples positifs CD8+ ou CD4+ ayant survécu vont ensuite subir une deuxième étape de sélection dite *négative*, visant cette fois à éliminer les cellules interagissant avec trop d'avidité pour les antigènes du soi, représentés par des peptides portés par les molécules du CMH de classe I ou de classe II. Les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) principalement impliquées dans la sélection négative sont les cellules dendritiques thymiques et les macrophages de la jonction corticomédullaire, cellules particulièrement riches en CMH de classe I et de classe II.

La sélection des lymphocytes T dans le thymus dépend plus de l'avidité globale de cette cellule pour la CPA que de l'affinité spécifique intrinsèque du TCR pour un complexe peptide-CMH isolé. Trois facteurs entrent en jeu :
— le nombre de complexes CMH-peptides présentés par la CPA, qui dépend de l'affinité du peptide (épitope) pour la molécule du CMH ;
— le nombre de TCR et de molécules accessoires présents sur la cellule T ;
— l'affinité du TCR pour son ligand (peptide-CMH).

Le signal de mort cellulaire peut passer par différents récepteurs membranaires (Fas, CTLA-4, récepteur du TNF).

III Induction périphérique de la tolérance aux antigènes du soi

Toutes les cellules T autoréactives ne sont pas efficacement éliminées au cours de l'ontogénie thymique, pour la simple raison que tous les auto-antigènes ne sont pas exprimés efficacement dans le thymus.

Ces cellules T potentiellement autoréactives peuvent être rendues tolérantes en périphérie par quatre mécanismes :
— ignorance ;
— anergie ;
— mort cellulaire ;
— suppression.

A Ignorance de l'antigène

Les cellules porteuses d'auto-antigènes peuvent être protégées *physiquement* (par exemple, par une barrière endothéliale) des cellules T du sang circulant.

Même si des cellules T potentiellement autoréactives peuvent entrer en contact avec des

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

cellules porteuses de l'auto-antigène correspondant, elles ne seront pas forcément stimulées par cet auto-antigène si :
— les quantités d'auto-antigènes sont trop peu importantes à la surface des cellules du soi ;
— les cellules du soi exprimant l'auto-antigène ne coexpriment pas de molécule du CMH ;
— les cellules T autoréactives spécifiques de cet antigène particulier sont trop rares ;
— les cellules présentant l'auto-antigène ne coexpriment pas de molécules de costimulation comme la molécule B7.

B Anergie

Une cellule T anergique est incapable de répondre fonctionnellement à son antigène spécifique. L'anergie peut être la conséquence de la perte d'expression *(down regulation)* du TCR, faisant suite à l'engagement de celui-ci par l'antigène. L'anergie peut être induite par une stimulation de la cellule T via le TCR (signal n° 1) en l'absence de signal de costimulation (signal n° 2), via une molécule accessoire (CD28, CD4).

Plus qu'un mécanisme de tolérance périphérique particulier, l'anergie peut être vue comme l'une des étapes physiologiques de la vie d'un lymphocyte T ; l'activation entraînant la *down regulation* du TCR et donc l'anergie, puis finalement la mort cellulaire.

C Mort cellulaire

Après activation cellulaire T et expansion clonale induite par l'antigène, la plupart des cellules meurent dans un processus de mort programmée ou apoptose. Ce mécanisme fondamental du contrôle de l'homéostasie T permet à la fois de limiter la taille des clones T circulants potentiellement autoréactifs et de maintenir un nombre constant de lymphocytes T circulants.

Fas est un récepteur membranaire qui joue un rôle essentiel dans l'induction de la mort cellulaire. *La molécule Fas (CD95)* appartient à la superfamille des récepteurs au *tumor necrosis factor* (TNF) (TNFR1, TNFR2, CD40, Fas...). Elle est exprimée constitutivement dans la rate, les ganglions lymphatiques, le foie, le poumon, le rein, l'ovaire. Le niveau d'expression de Fas est plus important sur les cellules hématopoïétiques en voie de division que sur ces mêmes cellules au repos.

Le ligand de Fas (Fas-L) est également un polypeptide exprimé à la surface cellulaire. Il appartient à la superfamille du TNF. Il existe une forme soluble fonctionnelle de Fas-L. Les *cellules T activées* expriment Fas-L et peuvent donc envoyer un signal de mort aux autres cellules T qu'elles vont rencontrer et qui expriment constitutivement le récepteur Fas, dans un processus dit fratricide. Certains tissus comme la rétine (cellules du stroma) et le testicule (cellules de Sertoli) expriment constitutivement Fas-L et sont ainsi protégées de l'action des lymphocytes T cytotoxiques, qui meurent à leur contact. De tels tissus représentent donc un sanctuaire immunitaire auquel les cellules T n'ont pas accès. La ligation de Fas à la surface cellulaire induit l'activation intracellulaire de protéases (IL-1β *converting enzyme* (ICE)-like protéases), qui activent la cascade entraînant la mort cellulaire.

Les rares humains présentant des anomalies génétiques aboutissant à une absence d'expression de Fas ou de Fas-L sont atteints de processus lymphoprolifératifs sévères par défaut d'apoptose.

La molécule CLTA-4 joue également un rôle important dans l'induction de la mort cellulaire. Après activation, les lymphocytes T augmentent l'expression de surface de CTLA-4. Dans un premier temps, les cellules T sont costimulées efficacement par l'engagement du

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

TCR (par l'antigène) et de CD28 (par B7 sur la CPA), entraînant une sécrétion autocrine d'interleukine-2 (IL-2), une surexpression du récepteur pour l'IL-2, une surexpression de CTLA-4 et une progression des cellules T activées dans le cycle cellulaire. Dans un deuxième temps, l'engagement du TCR (par une nouvelle rencontre avec l'antigène) et de CTLA-4 (par B7) bloque les signaux induits par le CD28, entraînant l'arrêt du cycle cellulaire et l'arrêt de sécrétion d'interleukine-2. CTLA-4 joue donc un rôle important de rétrocontrôle négatif sur l'activation T. Les souris rendues déficitaires en CTLA-4 (CTLA-4 *knock-out*) présentent en effet un syndrome lymphoprolifératif similaire à celui retrouvé chez les patients et les souris déficitaires en Fas.

D Suppression par modification de l'équilibre T_H1-T_H2

Les lymphocytes T sont divisés en deux groupes mutuellement exclusifs selon qu'ils sont capables de sécréter des cytokines de type T_H1, comme l'interféron γ et le TNFα, ou des cytokines de type T_H2, comme l'interleukine-4, l'interleukine-5 et l'interleukine-10. Les cellules n'appartenant pas clairement à l'un des deux groupes précédents sont T_H0.

De nombreuses maladies inflammatoires auto-immunitaires seraient causées par une hyperactivation des cellules T_H1 (diabète auto-immun, sclérose en plaques, maladie de Crohn). A l'inverse, les cellules T_H2 jouent un rôle auxiliaire important pour la synthèse des anticorps et ont un effet suppressif, par le biais de leur sécrétion d'IL-10, sur les cellules T_H1. Les cellules T_H2 sont ainsi capables d'exercer un rétrocontrôle négatif sur les processus inflammatoires comme les processus d'hypersensibilité retardée qui sont médiés par des cellules T_H1. Ainsi, l'activité de cellules T_H1 responsables de phénomènes inflammatoires comme dans le diabète auto-immun peut être contrôlée en activant des lymphocytes T_H2. En retour, l'interféron γ sécrété par les cellules T_H1 empêche la différenciation des lymphocytes T de type T_H0 en lymphocytes T_H2.

L'équilibre entre cellules T_H1 et T_H2 est influencé par le *fond génétique* de l'individu. En effet, dans le modèle de la souris BALB/C exprimant un TCR transgénique antihémagglutinine, les cellules T transgéniques sécrètent de l'interleukine-4 et de l'interféron γ et ne réagissent pas avec l'auto-antigène (hémagglutinine transgénique) exprimé dans les cellules pancréatiques. Si les deux transgènes (hémagglutinine dans les îlots de Langerhans + TCR antihémagglutinine) sont exprimés conjointement dans la lignée de souris B10.D2 et non plus dans la lignée BALB/C comme précédemment, les cellules porteuses du TCR anti-HA ont toutes un phénotype de type T_H1, et les souris sont atteintes de diabète auto-immun.

IV Tolérance B

Les modèles de souris doubles transgéniques, permettant l'expression dans le même animal d'un anticorps de haute affinité et du gène codant pour l'antigène reconnu par cet anticorps, ont permis de démontrer que les cellules B autoréactives pouvaient être contrôlées de deux manières différentes :

— quand l'auto-antigène est exprimé à la surface d'une cellule, les cellules B autoréactives sont physiquement éliminées (délétion clonale). Dans ce cas, des cellules B autoréactives ayant « *down* régulé » leur IgM de surface peuvent être retrouvées dans la moelle mais sont très rares dans les organes lymphoïdes périphériques (rate et ganglions) ;

— les cellules B sécrétant des anticorps dirigés contre des auto-antigènes *solubles* deviennent anergiques. Dans ce cas, les cellules B anergisées peuvent migrer de la moelle vers la périphérie mais sont incapables d'y coopérer efficacement avec les lymphocytes T

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

auxiliaires. Ces cellules B anergiques n'expriment plus d'IgM de surface mais conservent l'expression de l'IgD.

Il a été démontré chez la souris que les lymphocytes B peuvent échapper à la délétion ou à l'anergie en recommençant le processus de réarrangement des segments de gènes codant pour leur anticorps de surface *(receptor editing)*. Grâce à ce mécanisme, un anticorps de spécificité sensiblement différente peut être exprimé à la surface du lymphocyte B, et celui-ci peut poursuivre son développement.

Les cellules B peuvent être rendues tolérantes *in vitro* :
— de fortes concentrations d'anticorps anti-IgM entraînent le bloquage de la différenciation des cellules B immatures au stade de pré-B (abortion clonale) ;
— de faibles concentrations d'anticorps anti-IgM sont capables de stimuler la cellule B et, en l'absence de costimulations appropriées, la rendent anergique ;
— à l'extrême, l'utilisation d'un ligand de haute affinité, multivalent, dirigé contre l'IgM de surface peut entraîner une délétion clonale ;
— les cellules B mémoires sont extrêmement sensibles aux antigènes multivalents qui leur sont présentés en l'absence de signaux costimulateurs fournis par la cellule T auxiliaire, et deviennent anergiques. Ce mécanisme pourrait permettre l'élimination progressive des cellules B devenues autoréactives par accumulation de mutations somatiques après une longue durée de survie.

V Moyens d'induction de la tolérance *in vivo*

A Chimérisme

La tolérance immunitaire d'un tissu étranger peut être induite par l'inoculation de cellules allogéniques à un hôte non immunocompétent (nouveau-né ou adulte ayant reçu un traitement immunosuppresseur). Si les cellules greffées sont capables de persister suffisamment longtemps, un état de tolérance peut être progressivement mis en place.

B Utilisation d'anticorps anti-CD4 ou anti-CD8

La tolérance des tissus transplantés peut être obtenue chez l'animal adulte, par injection d'anticorps monoclonaux dirigés contre le CD4 ou le CD8. Ces anticorps n'entraînent pas forcément la délétion des lymphocytes T mais peuvent simplement empêcher la délivrance du deuxième signal nécessaire à l'activation de la cellule T.

C Administration d'antigènes solubles

L'administration d'antigènes solubles sous forme non agrégée peut être responsable de tolérance chez le nouveau-né mais aussi, lorsque l'antigène est administré à plus forte dose, chez l'adulte.

De faibles doses d'antigène sont suffisantes pour induire une tolérance T ; en revanche, l'induction de tolérance B requiert de fortes doses d'antigène.

D Administration orale de l'antigène

De fortes doses d'antigène administrées par voie orale peuvent induire anergie ou délétion clonale.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

De plus faibles doses d'antigène peuvent bien entendu activer les cellules T de l'intestin. L'activation de ces cellules de type T_H2 auxiliaire est d'ailleurs nécessaire à la production d'anticorps de type IgA par les cellules B de l'intestin. Ces cellules T de type T_H2 auront néanmoins un effet suppresseur sur la réponse inflammatoire médiée par les cellules T_H1.

Des cellules de type T_H2 responsables de manifestations allergiques respiratoires peuvent être également rendues tolérantes par l'administration d'antigènes sous forme d'aérosols par exemple.

E Anticorps anti-idiotypiques

La survenue d'anticorps dirigés contre le site d'interaction de l'anticorps de surface d'un lymphocyte B avec l'antigène peut aboutir au *cross-linking* de l'anticorps de surface de cette cellule, en l'absence de cosignaux appropriés, et donc à l'anergie de la cellule B.

D'une manière générale, l'anergie des cellules B n'est pas irréversible. Les cellules B peuvent ainsi récupérer l'expression de la molécule B7 (et donc les capacités de coopération avec la cellule T auxiliaire) sous l'influence de cytokines comme l'interleukine-4 ou des activateurs du type lipopolysaccaride (LPS).

Enfin, les cellules B peuvent être activées en l'absence d'antigènes ou bien en l'absence d'expression d'anticorps de surface, directement par la voie du CD40 exprimé par les cellules B, en combinaison avec l'action de cytokines.

F Persistance de la tolérance *in vivo*

La persistance de l'antigène joue un rôle majeur dans la maintenance de l'état de tolérance. Si la tolérance a été obtenue par délétion clonale, celle-ci peut cesser à compter du moment où de nouveaux lymphocytes sont générés à partir de leur précurseur médullaire.

G Nouvelles voies de recherche

Certains auteurs ont proposé de protéger les tissus étrangers que l'on désire transplanter, en leur faisant exprimer de manière constitutive un fort niveau de Fas-L (en transférant le gène de Fas-L aux cellules du tissu à greffer). Malheureusement, des îlots de Langerhans ainsi transplantés n'ont pas été protégés de l'infiltration par certaines cellules du système immunitaire, comme les polynucléaires. La simple expression de la molécule Fas-L ne suffit donc pas à conférer à un tissu un statut d'organe immunologiquement priviligié.

Ouvrage de référence

Abbas AK, Janeway CA. Immunology : Improving on nature in the twenty-first century. Cell 2000 ; 100 : 129 (pour une synthèse des données les plus récentes concernant la mémoire immunitaire, le contrôle des réponses et la sélection des répertoires de récepteurs immunitaires).

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 8

Hypersensibilités spécifiques d'antigènes

Guy Gorochov

I Introduction générale et définitions

L'*hypersensibilité* est une réaction d'immunité spécifique à l'origine de lésions cellulaires et/ou inflammatoires.

Un *allergène* est un antigène induisant des réactions d'hypersensibilité.

L'hypersensibilité de type I ou immédiate est une réaction impliquant des anticorps de classe IgE.

L'*hypersensibilité de type II* est une réaction entre anticorps et cellules du sang (Ag cellulaire) :
— par exemple, dans le purpura hémorragique, immunoallergique, une molécule comme la pénicilline se dépose à la surface des plaquettes ;
— en présence d'anticorps anti-pénicilline et de complément, les plaquettes sont captées par des phagocytes.

L'*hypersensibilité de type III* correspond classiquement à la réaction d'Arthus, où des antigènes *solubles* entraînent la formation de *complexes immuns*. En présence de complément, les complexes immuns activent les phagocytes responsables de destructions tissulaires. Les formes cliniques suivantes en sont l'illustration :
— poumon de fermier (foin, moisissures), maladie des éleveurs d'oiseaux (déjections aviaires) :
  – exposition fréquente et répétée à de fortes doses d'antigènes ;
  – dépôt de complexes immuns au niveau alvéolaire qui entraîne une activation des macrophages et des cellules portant des récepteurs RFcγ III (mastocytes) ;
— maladie sérique : fièvre, vascularite, arthrite et néphrite 7 à 10 jours après l'injection de sérum de cheval. Les symptômes disparaissent progressivement grâce à la clairance des complexes immuns.

L'*hypersensibilité de type IV* est une hypersensibilité retardée, médiée par les cellules T répondant à des antigènes comme la tuberculine.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

II Hypersensibilité de type I

A Mécanismes

L'activation de trois types cellulaires est à l'origine des réactions d'hypersensibilité immédiate :
— mastocytes conjonctifs et muqueux +++ ;
— éosinophiles ;
— plaquettes.

1 Activation des mastocytes

Différentes voies d'activation sont possibles :
— activation des récepteurs pour le fragment Fc des IgE présent à la surface des mastocytes (en particulier RFcεI). Les IgE se déposent sur les RFc mastocytaires. Leur demi-vie à la surface du mastocyte peut être très longue. L'interaction de la partie variable des IgE avec l'allergène induit l'agrégation des IgE de surface au contact de l'allergène. Le rapprochement des RFc mastocytaires induit l'activation cellulaire ;
— d'autres substances peuvent activer les mastocytes sans passer par le RFc :
  – anaphylatoxine (C5A, C3A) ;
  – substance P (neuropeptide) ;
  – substances histaminolibératrices (venins, anesthésiques, polymixine, lectines).

L'activation mastocytaire entraîne la dégranulation de ce dernier. Deux types de médiateurs solubles contenus dans les granules mastocytaires sont relargués :
— médiateurs préformés :
  – histamine +++ : stockée dans les granules mastocytaires sous forme complexée à l'héparine, elle interagit avec trois types de récepteurs :
    • *récepteurs de type H1 :* ils sont présents au niveau des terminaisons nerveuses ; leur activation entraîne la contraction des muscles lisses (bronches +++, intestin, utérus, vaisseaux), l'augmentation de perméabilité vasculaire (œdème, urticaire), l'augmentation des sécrétions bronchiques ;
    • *récepteurs de type H2 :* leur activation entraîne une inhibition du chimiotactisme des polynucléaires, qui sont donc immobilisés au site inflammatoire ;
    • *récepteurs de type H3 :* ils sont présents au niveau du système nerveux central. Leur activation entraîne une augmentation de la vigilance. Les drogues anti-allergiques visent à bloquer les récepteurs de type H1. Leur manque de sélectivité entraîne fréquemment des effets secondaires dus au blocage des récepteurs H3 (somnolence) ;
  – facteur chimiotactique des PN ;
  – TNFα ;
— médiateurs néoformés : à la différence des médiateurs préformés, ils ne sont pas stockés dans les granules mastocytaires, mais sont activement synthétisés par le mastocyte, suite à sa stimulation :
  – PAF-acéther, prostaglandine D2 (PGD2) (responsable de spasme +++, vasodilation ++) ;
  – IL-1, IL-4, IL-5.

2 Activation des éosinophiles

Les facteurs d'activation sont :
— activation des RFc par l'intermédiaire des IgE ;
— PAF-acéther (chimiotactique pour les éosinophiles) ;
— IL-5 (produite par les lymphocytes T_H2).

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Le mécanisme effecteur repose sur le relargage de médiateurs cytotoxiques :
— protéine basique majeure (MBP) ;
— protéine cathionique ;
— péroxydase, neurotoxine.

3 Activation des plaquettes

Cette activation joue sans doute un rôle minoritaire, mais suite à l'activation, les plaquettes sont également capables de dégranulation et relargage de sérotonine préformée.

B Distribution cellulaire des RFcε

Les anticorps d'isotype IgE jouent un rôle central dans le déclenchement des phénomènes d'hypersensibilité immédiate. Ils interagissent par leur fragment Fc avec des récepteurs de haute affinité, capables de capter l'IgE monomérique. De très faibles doses d'allergène entraînent une activation immédiate du mastocyte portant des IgE spécifiques.

Un autre type de récepteur pour le fragment Fc des IgE joue un rôle plus accessoire dans le déclenchement des réponses allergiques. Il s'agit d'un récepteur de basse affinité, qui n'interagit donc qu'avec des IgE agrégées *(tab. 8.1)*.

Tableau 8.1 – Récepteur de basse affinité.

Ligand	IgE monomère	IgE agrégées
Récepteur cellulaire	RFcεI (haute affinité)	RFcεII (CD23) (basse affinité)
Distribution du récepteur	Mastocytes +++ Basophiles +++ Macrophages + Eosinophiles + Cellules de Langerhans +	Eosinophiles Plaquettes Macrophages, basophiles B, T, CL

C Manifestations cliniques

A une étape précoce, on peut observer :
— spasme des fibres musculaires lisses : sous l'effet des amines vasoactives, du PAF et de PGD2 (traitement préventif anti-H1) ;
— au maximum, choc anaphylactique : vasoplégique (collapsus), dyspnée laryngée, œdème de Quincke, urticaire (traitement : adrénaline, corticoïdes à fortes doses, O_2, plasmion).

A une étape plus tardive, un infiltrat inflammatoire peut survenir : polynucléaires puis éosinophiles et cellules mononucléées (traitement : corticoïdes).

D Formes cliniques

Elles peuvent être :
— muqueuses : conjonctivite, rhinite, asthme ;
— cutanées : urticaire, dermatite atopique. Cette dernière met en jeu des mécanismes d'hypersensibilité immédiate ainsi que des mécanismes d'hypersensibilité retardée de type IV (rôle des lymphocytes T) ;
— alimentaires (lait de vache).

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

E Allergènes

On distingue :
— les pneumo-allergènes :
  – pollens végétaux +++ (ambroisie ou *ragweed*) ;
  – acariens (dermatophagoïdes *pteronyssinus* ou *farinae* ; les antigènes protéiques sont contenus dans les déjections des acariens qui sèchent et sont inhalées. Ces petits parasites dermatophages se nourrissent de squames humains et résident fréquemment dans les matelas. Ils ne sont pas présents à partir de la moyenne altitude) ;
  – protéines d'animaux domestiques ;
  – moisissures ;
  – haptènes : un haptène est une petite molécule non immunogénique, mais qui peut le devenir en fixant un porteur (effet *carrier*) ;
— les trophallergènes : œufs, lait, poissons, crustacés, arachides ;
— les médicaments ;
— le venin d'hyménoptères.

F Explorations

On dispose des méthodes suivantes :
— tests cutanés : le Prick test à l'aiguille donne une réaction positive en 15 minutes ;
— tests respiratoires : le VEMS est très rarement réalisé et uniquement en milieu hospitalier (risque de réaction mortelle) ;
— dosage des IgE :
  – totales : on peut trouver des valeurs élevées, mais la valeur diagnostique est faible (parasitose) ;
  – dosages spécifiques : le RAST *(Radio Allergo Sorbant Test)* est de valeur diagnostique médiocre car les faux positifs et les faux négatifs sont nombreux ;
— autres tests (ne doivent pas être demandés en pratique courante ; surtout réservés à la recherche) :
  – histaminolibération ;
  – test de dégranulation des basophiles ;
  – dosage du CD23 soluble.

G Principes du traitement

Les mesures suivantes doivent être appliquées :
— éviction de l'allergène+++ ;
— désensibilisation : elle consiste à injecter l'allergène par voie sous-cutanée ou, dans certains cas, par voie orale (cacahuètes). Réservée aux formes sévères, avec un allergène clairement identifié, elle est réalisée dans les cas d'allergies aux venins d'hyménoptères, à certains pollens et acariens (poussières de maison). Son mécanisme est mal connu :
  – il est possible que l'injection de l'allergène induise une synthèse d'IgG qui bloque *in vivo* l'allergène, l'empêchant d'être capté par les IgE mastocytaires ;
  – les anticorps IgG induits par vaccination pourraient également interagir avec des Fc, récepteurs mastocytaires inhibant l'activation de cette cellule ;
— traitement symptomatique :
  – inhibiteur de la dégranulation des mastocytes : chomoglycate de sodium (Lomudal®) ;
  – anti-histaminiques H1 ;
  – agonistes β-adrénergiques (Ventoline®) ;
  – méthylxanthines : théophylline, qui agit par l'augmentation de l'AMPc intracellulaire.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

II Hypersensibilité de type IV

Elle est dirigée par la sécrétion de cytokines provenant des cellules T CD4 de type T_H1, stimulées par l'allergène. Des cellules T_H1 reconnaissant localement des CPA sécrètent cytokines et chémokines qui recrutent des macrophages au site de déposition de l'antigène.

Les facteurs solubles produits par les cellules T_H1 sont les suivants :
— chémokines (RANTES) : induit le recrutement de macrophages ;
— IFNγ : induit l'activation du macrophage ;
— TNFα, TNFβ : participent aux destructions tissulaires locales ;
— IL-3, GM-CSF : contrôlent la production médullaire de monocytes.

Les facteurs solubles produits par le macrophage activé sont les suivants :
— IL-1 ;
— TNFα ;
— NO.

Le phénomène peut être transféré à un animal indemne par transfert de cellules T.

Le délai après contact est de plusieurs jours (24-72 heures dans le cas de la tuberculine).

Les formes cliniques sont indiquées dans le *tableau 8.2*.

Tableau 8.2 – Hypersensibilités retardées, formes cliniques.

Syndrome	Antigène	Conséquence
Hypersensibilité retardée	Ag mycobactériens (tuberculine, lépromine) Venins	Erythème Induration Infiltrat cellulaire (granulome)
Hypersensibilité de contact	Haptènes : – métaux : nickel, chromates – DNFB, pentadecatéchol	Dermite de contact
Maladie cœliaque	Gliadine	Atrophie villositaire du grêle Malabsorption

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 9

Immunité antitumorale

Eric Tartour

Des tentatives d'immunisation contre des tumeurs sont rapportées dans la littérature dès la fin du XVIII[e] siècle, où des médecins proches du duc de Kent et du jeune Louis XVIII s'injectèrent des cellules tumorales de différents cancers afin de démontrer une possible prophylaxie par vaccination contre le développement des tumeurs. Néanmoins, des arguments moléculaires en faveur d'une immunogénicité de certains cancers et le développement de protocoles cliniques randomisés d'immunothérapie n'ont émergé qu'au cours de la dernière décennie.

I Arguments en faveur d'un rôle du système immunitaire dans le contrôle du développement des tumeurs

A Epidémiologie

Une augmentation de la fréquence de certains cancers a été observée au cours de différentes situations cliniques associées à un déficit immunitaire de type cellulaire.

1 Déficits immunitaires primitifs d'origine génétique

L'ataxie-télangiectasie s'accompagne d'anomalies qualitatives et quantitatives des lymphocytes T (hypoplasie thymique) associées à un déficit en IgG2, IgG4 et IgA. Ces malades sont très sensibles aux radiations ionisantes et présentent une incidence accrue de lymphome, leucémie T et maladie de Hodgkin.

Un gène codant pour une protéine proche de la PI-3-K a été impliqué dans l'origine de cette maladie.

Le syndrome de Wiskott-Aldrich est une maladie génétique liée à l'X entraînant eczéma, thrombopénie et infections répétées. Initialement ces patients se caractérisent par une incapacité à produire des anticorps contre des antigènes polysaccharidiques suivie d'une anergie de leurs lymphocytes T contre différents antigènes. Une mutation du gène WASP serait à l'origine de ce syndrome associé à un risque accru de lymphome et de leucémie.

La trisomie 21 est le plus fréquent de tous les déficits immunitaires congénitaux. Il existe un déficit fonctionnel des lymphocytes T et une involution thymique précoce. Le taux de leucémie est 20 fois plus élevé que dans la population normale.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

2 Déficits immunitaires acquis

a Sida

Le sarcome de Kaposi, les lymphomes non hodgkiniens de type immunoblastique et les lymphomes de Burkitt sont des cancers souvent observés au cours de l'évolution de la maladie. Les lymphomes sont associés dans la moitié des cas à la présence du virus EBV *(Epstein-Barr Virus)* et leur fréquence est 120 fois plus élevée dans cette population que dans la population générale. Le risque augmente avec l'intensité de l'immunodépression (CD4 < 200/mm^3).

Dans 50 % des cas, les lésions précancéreuses à type de dysplasie anale, de dysplésie ou du col de l'utérus sont associées aux papillomavirus.

b Traitements immunosuppresseurs (cyclosporine, azathioprine...)

Ils sont prescrits essentiellement lors de transplantations d'organes. L'incidence des cancers (lymphomes non hodgkiniens, cancers du col de l'utérus, cancers cutanés...) chez ces patients immunodéprimés est de 5 à 6 %, soit un risque multiplié par 100, par rapport à la population générale de même âge. Certains lymphomes non hodgkiniens peuvent régresser spontanément lors de l'arrêt des drogues immunosuppressives renforçant la relation entre le développement de ces cancers et l'immunosuppression.

Il est à remarquer que dans la majorité des cas, les cancers retrouvés dans ces populations de malades sont associés à des virus (sarcomes de Kaposi et *Herpes virus* de type 8, lymphomes et virus EBV, cancer du col de l'utérus et papillomavirus). L'incapacité de l'organisme atteint de déficit de l'immunité cellulaire d'éliminer ces virus et leur persistance prolongée chez l'hôte favorisent le développement de tumeurs associées à ces virus.

B Effet GVL *(graft versus leukemia)*

Les allogreffes de moelle non déplétées en lymphocytes T du donneur sont associées à un plus faible risque de rechute leucémique que les allogreffes déplétées en cellules immunes. Il semble donc que les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules NK *(natural killer)* du donneur exercent un effet antileucémique qui réduit le risque de récidive.

C Régressions tumorales spontanées associées à une réponse immunitaire

Dans 1 à 2 % des cas, des régressions spontanées partielles ou complètes de mélanomes ou cancers du rein peuvent être observées. Une réaction immunitaire cytotoxique intense dirigée contre les cellules tumorales a été démontrée dans certaines de ces situations cliniques privilégiées.

D Identification d'antigènes tumoraux spécifiques de tumeurs

Suite aux travaux pionniers du groupe de T. Boon, différents groupes ont caractérisé des antigènes tumoraux reconnus par le système immunitaire.

Ces antigènes ont été classés en plusieurs groupes suivant leur spécificité et distribution tissulaire. Ainsi, on distingue cinq familles d'antigènes :

— antigènes viraux associés à des tumeurs viro-induites :
  - EBV *(Epstein-Barr Virus)* et lymphomes ou cancers du rhinopharynx ;
  - HPV *(Human Papillomavirus)* 16 et 18 dans les cancers du col utérin ;
  - HBV *(Hepatitis B Virus)* et HBC dans les hépatocarcinomes ;
  - HHV 8 *(Human Herpes Virus 8)* dans les sarcomes de Kaposi ;

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

- HTLV1 *(Human T-Lymphotropic Virus type 1)* dans certaines leucémies T ;

— antigènes spécifiques de tumeurs par mutations ou changement de cadre de lecture d'un gène normal :
  - mutations de la protéine P53 retrouvées dans 50 % des tumeurs ;
  - mutations de la β-caténine, de la cycline CDK4 dans les mélanomes ;
  - mutations de la caspase 8 dans les tumeurs des voies aérodigestives supérieures ;
  - mutations du gène KIAA0205 dans les tumeurs de vessie ;
  - transcription d'un intron à partir d'un promoteur cryptique du gène de la N-acétyl-glucosaminyltransférase V dans les mélanomes.
  Dans tous ces cas la protéine anormale produite n'est retrouvée que dans la tumeur et non dans les cellules normales environnantes ;
— antigènes exprimés spécifiquement dans différents cancers et non dans des tissus normaux à l'exception des spermatogonies :
  - gènes de la famille Mage *(Melanoma Antigen)* : Mage 1 est le premier antigène tumoral cloné chez l'homme ;
  - GAGE, BAGE, RAGE, NY-ESO-1 sont des gènes appartenant à cette famille exprimés dans de nombreuses tumeurs ;
— antigènes de différenciation mélanocytaire surexprimés dans les tumeurs mais présents dans les mélanocytes normaux : MART-1/Melan A, gp100, tyrosinase, TRP-1 (gp75), TRP-2 ;
— antigènes tumoraux ubiquitaires surexprimés dans différentes tumeurs mais dont l'expression s'étend à de nombreux tissus normaux : Ras, Her-2/neu, SART-1, PRAME, p15, Muc1.

E Existence d'une réponse immunitaire dirigée contre des antigènes tumoraux

De nombreux antigènes ont été isolés *in vitro* par des techniques d'hyperimmunisation. Néanmoins il a été possible de mettre en évidence dans le sang de patients atteints de cancers la présence d'anticorps dirigés contre de nombreux antigènes tumoraux (p53, HER2/neu, Muc1 = CA15-3, GD2...). Il existe donc une réponse humorale naturelle contre le développement de tumeurs.

Par ailleurs certains de ces anticorps (anti-p53) sont en cours d'évaluation comme marqueurs pronostiques.

Une immunité de type cellulaire caractérisée par la présence de lymphocytes T CD4 ou CD8 dirigés contre des peptides dérivés d'antigènes tumoraux décrits ci-dessus a également été démontrée.

II Mécanismes effecteurs

A Non spécifiques

1 Cellules *natural killer*

Ces cellules sont caractérisées par un phénotype CD3-CD56+. Elles sont capables de lyser différentes cibles tumorales, d'autant mieux que la cellule tumorale exprime faiblement des molécules du CMH de classe I. Ces cellules peuvent être amplifiées *in vitro* par de l'interleukine-2 (IL-2) et sont alors parfois appelées LAK *(lymphokine activated killer)*. Des protocoles cliniques d'immunothérapie adoptive de ces cellules LAK

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

ont permis l'obtention de réponses cliniques chez des patients atteints de mélanomes ou de tumeurs du rein. Néanmoins ces protocoles ont été abandonnés en raison d'une certaine toxicité et de la possibilité d'amplifier directement *in vivo* ces cellules avec de l'IL-2.

2 Macrophages : *macrophage activated killer* (MAK)

Des macrophages activés peuvent exercer une certaine activité antitumorale. Des cytokines (TNF) ou d'autres agents produits par les macrophages (NO, H_2O_2) seraient responsables de cette cytotoxicité. Des protocoles d'activation de macrophages péritonéaux par de l'IFNγ suivie de leur administration chez des patientes présentant une maladie résiduelle de tumeur ovarienne sont en cours de réalisation.

Les macrophages et les cellules NK expriment des récepteurs pour la portion Fc des immunoglobulines (Rfc ; Rfc = FcR, terme anglo-saxon) et peuvent, après fixation d'anticorps reconnaissant une cible tumorale, exercer une cytotoxicité vis-à-vis de la tumeur par des mécanismes d'ADCC *(antibody dependent cell cytotoxicity)*.

Le rôle d'autres effecteurs cellulaires (éosinophiles, neutrophiles) a pu être démontré dans des situations expérimentales très particulières ; néanmoins, ces cellules ne semblent participer que modestement au contrôle de la maladie cancéreuse.

B Spécifiques

1 Lymphocytes T CD8

Dans la majorité des modèles tumoraux, les lymphocytes T CD8 cytotoxiques reconnaissant de façon spécifique la tumeur autologue sont admis comme les effecteurs majeurs dans le contrôle du développement tumoral.

Ces lymphocytes T CD8 peuvent lyser les cellules tumorales, soit via la libération de molécules solubles cytotoxiques (perforine, granzyme), soit par une voie faisant intervenir l'interaction entre la molécule Fas ligand exprimée par ces lymphocytes T et la molécule Fas à la membrane de la cellule tumorale, l'activation de Fas entraînant une apoptose cellulaire.

2 Lymphocytes T CD4

Les lymphocytes T CD4 jouent un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire antitumorale. Ces lymphocytes T CD4 sont divisés en deux groupes suivant leur profil de sécrétion de cytokines. Les lymphocytes T CD4 T_H1 sécrètent de l'interleukine-2 et de l'interféron γ tandis que les lymphocytes T CD4 T_H2 sécrètent de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-6 et de l'IL-10. Les lymphocytes T-CD4 T_H1 favorisent la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques CD8, et de façon plus générale amplifient des réponses cellulaires antitumorales.

3 Anticorps

Différents anticorps dirigés contre des antigènes tumoraux ont été décrits.

In vitro ces anticorps peuvent être cytotoxiques vis-à-vis de la cellule tumorale en présence de complément ou de cellules effectrices (réaction d'ADCC). Leur rôle antitumoral *in vivo* reste à définir. En effet, dans certains cas, ces anticorps peuvent avoir un effet facilitant en favorisant la progression des tumeurs !

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

III Mécanismes d'échappement tumoral

En dépit de la présence d'une réaction immunitaire dirigée contre les cellules tumorales, celle-ci semble dans la majorité des cas peu efficace. De nombreux mécanismes peuvent expliquer pourquoi une tumeur peut se développer en dépit d'une réponse immunitaire antitumorale.

A Défaut d'expression d'antigènes à la surface des cellules tumorales

Différents mécanismes peuvent converger pour inhiber la présentation de peptides présentés par des molécules du CMH de classe I ou II aux lymphocytes T CD4 ou CD8.

Ainsi, au cours de la progression tumorale, une diminution de l'expression des molécules du CMH essentiellement de classe I est observée. Celle-ci peut porter uniquement sur certains allèles ou parfois entraîner une perte complète de l'expression des molécules du CMH de classe I, le plus souvent à un stade évolué du cancer. Dans ces conditions, les peptides tumoraux ne peuvent plus être présentés aux lymphocytes T CD8. Dans d'autres circonstances, en présence d'une réponse cytotoxique efficace contre certains peptides tumoraux, des variants tumoraux négatifs pour ces antigènes seraient sélectionnés pour échapper à la réponse de l'hôte.

B Absence d'expression par la tumeur de molécules de costimulation

Pour induire de façon optimale des lymphocytes T spécifiques, deux signaux sont nécessaires : le premier correspond à une reconnaissance du complexe peptide-CMH par le récepteur T pour l'antigène, le second à des signaux accessoires dits de costimulation et représentés par l'interaction entre différents couples de molécules d'adhésion. Parmi ces protéines, la protéine B7, exprimée normalement par la cellule présentatrice d'antigène, délivre aux lymphocytes T, via sa liaison à la molécule CD28, un fort signal d'activation. Or la majorité des tumeurs solides n'expriment pas cette molécule B7. Différents auteurs ont montré que la transfection de tumeurs avec l'ADNc codant pour B7 rendait ces tumeurs plus immunogènes et mieux reconnues par le système immunitaire.

C Production par la tumeur de cytokines T_H2 ou de molécules immunosuppressives

De nombreuses tumeurs peuvent sécréter des cytokines T_H2 (IL-6, IL-10) qui pourraient jouer un rôle dans les phénomènes d'immunosuppression dans l'environnement tumoral. Ainsi l'IL-6 est considérée comme une molécule anti-inflammatoire en induisant des récepteurs solubles (IL-1ra, récepteurs solubles aux TNF), qui vont s'opposer à l'action d'agents pro-inflammatoires.

L'IL-10 peut inhiber l'expression de molécules du CMH et empêcher la reconnaissance de peptides tumoraux à la surface des lymphocytes T.

Ces cytokines T_H2 peuvent également déprimer la production de cytokines T_H1 (IL-2, IFNγ) dont le rôle est important dans l'amplification de réponses cellulaires antitumorales.

D'autres molécules immunosuppressives (TGFβ, PGE2) peuvent également être sécrétées par les cellules tumorales.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

D Résistance des cellules tumorales à l'apoptose

De nombreuses tumeurs expriment la molécule Fas et sont pourtant résistantes à l'apoptose normalement secondaire à l'activation de cette voie. Une surexpression par la tumeur de gènes de résistance à l'apoptose (bcl-2...) pourrait rendre compte de ce phénomène.

E Expression de molécules Fas-ligand par la cellule tumorale

Les lymphocytes T cytotoxiques peuvent lyser les cellules tumorales en activant un mécanisme d'apoptose dans la cellule tumorale par interaction de leur molécule Fas-ligand avec la molécule Fas de la cellule tumorale. Il a été montré que certaines cellules tumorales dérivées de différents cancers (mélanome, cancer du côlon et du foie, gliomes...) exprimaient à leur membrane la molécule Fas-ligand, soit spontanément, soit après induction par certaines chimiothérapies. Cette expression peut provoquer l'apoptose des lymphocytes T exprimant la molécule Fas infiltrant la tumeur.

IV Approche d'immunothérapie dans le traitement des cancers

A Immunothérapie adoptive

L'isolement de lymphocytes T infiltrant les tumeurs *(tumor infiltrating lymphocytes)*, leur activation *in vitro* avec de l'IL-2 puis leur réinjection à des patients atteints de mélanome ou de cancer du rein a permis l'obtention de réponses cliniques dans 15 à 20 % des cas.

De même, des réinjections de cellules NK ou de macrophages préalablement activés *in vitro* respectivement avec de l'IL-2 (*lymphokine activated killer* ou LAK) ou de l'IFNγ (*macrophage activated killer* ou MAK) ont été réalisées chez des patients atteints de cancers avec des réponses cliniques objectives.

Néanmoins, ces protocoles de thérapies cellulaires sont actuellement abandonnés en raison de la lourdeur technique de leur mise en œuvre et du bénéfice thérapeutique modeste.

B Traitement par cytokines et immunomodulateurs (BCG)

1 Cytokines

Deux principales cytokines, l'interleukine-2 (Proleukin®) et l'interféron α (Roféron®) ont fait l'objet d'essais cliniques randomisés en cancérologie.

L'IFNα présente une efficacité remarquable chez des patients atteints de leucémies à tricholeucocytes. Il est également employé dans le sarcome de Kaposi, la leucémie myéloïde chronique, des lymphomes folliculaires et certains lymphomes cutanés à cellules T.

Il peut être employé en traitement adjuvant dans le mélanome, le cancer du rein et les cancers du sein.

Des taux de réponses cliniques objectives de 10 à 15 % ont été rapportés lors de l'emploi d'interleukine-2 (Proleukin®) dans le mélanome et les cancers du rein. Il semble que son efficacité diminue lorsque les malades traités présentent des tumeurs évoluées avec de nombreux facteurs de mauvais pronostic clinique (ECOG > 1, nombreux sites métastatiques, syndrome biologique inflammatoire).

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

L'utilisation de l'interleukine-2 est contre-indiquée en présence d'antécédents de cardiopathies ou de maladies auto-immunes. La principale toxicité de l'IL-2 est associée à un syndrome de fuite capillaire pouvant entraîner des troubles hémodynamiques à type d'insuffisance cardiaque, d'épanchements séreux et d'insuffisance rénale fonctionnelle.

Une étude multicentrique française vient de démontrer que l'association IL-2/IFNα dans les cancers du rein était supérieure à l'utilisation de chaque cytokine employée en monothérapie, en termes de taux de réponse (18 %) et d'intervalle libre sans récidive.

2 BCG

Le BCG reste le traitement adjuvant standard des cancers superficiels de la vessie après exérèse chirurgicale. Ce traitement réduit de façon significative la fréquence des récidives.

C Traitement par anticorps

Des anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes exprimés à la surface des cellules tumorales ont été utilisés sous forme non modifiée, ou couplés à différents toxiques (isotope radioactif, toxines bactériennes, médicaments cytotoxiques...).

Des anticorps nus sont utilisés actuellement dans différentes situations cliniques.

1 Anticorps anti-CD20 (Rituximab®)

Il s'agit d'un anticorps murin chimérique d'immunogénicité moindre car humanisé au niveau de sa portion Fc.

En présence de complément ou d'effecteurs exprimant des récepteurs Fc (ADCC), il peut lyser des cibles tumorales exprimant l'antigène CD20. Sur des cellules de lymphomes B, il exerce également une action antiproliférative directe.

Cet anticorps a entraîné des réponses cliniques objectives de l'ordre de 50 % avec une durée de réponse supérieure à 12 mois chez des patients atteints de lymphome B folliculaire. Ces indications pourraient également s'étendre aux lymphomes B à grandes cellules et aux lymphomes du manteau.

2 Anticorps anti-HER2/neu (Herceptin®)

HER2 ou cerbB2 est un oncogène très homologue au récepteur à l'EGF et surexprimé dans 30 % des cancers du sein. *In vitro* des anticorps dirigés contre la chaîne β (p185) de ce récepteur inhibent la prolifération des cellules tumorales mammaires surexprimant cet oncogène. Des taux de réponse supérieurs à 20 % ont été obtenus après traitement de patientes atteintes de cancer du sein métastatique résistant à la chimiothérapie. Une potentialisation de l'efficacité de cet anticorps par une association chimiothérapique a également été observée. La Food Drug Administration américaine a agréé son utilisation dans les cancers du sein métastatiques avec surexpression de HER2.

Ces traitements par anticorps nus sont pratiquement dépourvus de toxicité, à l'inverse des anticorps couplés à des radio-isotopes ou à des toxines. Ainsi, ces anticorps couplés sont surtout actuellement utilisés à visée diagnostique en imagerie médicale.

D Vaccination antitumorale

L'identification d'antigènes tumoraux et la démonstration que des lymphocytes T CD8 cytotoxiques pouvaient protéger contre le développement de tumeurs a ouvert la voie à des stratégies et protocoles de vaccination en cancérologie.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

L'emploi de peptides ou d'antigènes tumoraux dans des protocoles de vaccination s'est révélé peu efficace pour induire une immunité de type cellulaire.

Les protocoles s'orientent donc vers des essais de vectorisation d'antigènes à l'aide de virus, de liposomes ou de sensibilisation *in vitro* de cellules dendritiques pour optimiser la réponse lymphocytaire T CD8 contre ces antigènes.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Partie II

Immunopathologie

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Introduction

L'immunopathologie peut être classiquement analysée en fonction de l'élément défaillant : anticorps et/ou cellule. L'approche moléculaire a démultiplié les « acteurs » et les profils fonctionnels potentiels : cytokines et autres ligands circulants, récepteurs membranaires, machinerie intracellulaire...

La pathologie liée aux immunoglobulines peut elle-même se diviser selon qu'il s'agit d'une anomalie de l'activité anticorps, par excès (auto-immunité) ou par défaut (infections). Dans ce registre, nous avons voulu insister sur un large pan pathologique qui reste de mécanisme mal élucidé, souvent indépendant de l'activité anticorps : dépôt tissulaire (amyloses et autres), comportement physique intravasculaire anormal (cryoglobulinémie, hyperviscosité), neuropathies...

Sans entrer dans le détail physiopathologique de la théorie auto-immune et de la rupture de tolérance, il est habituel de distinguer les maladies spécifiques d'organes, secondaires à une réaction dirigée contre des antigènes dont la distribution tissulaire est limitée (thyroïdite, par exemple), des pathologies auto-immunes systémiques, dont les auto-antigènes sont ubiquitaires (lupus systémique).

Le volet lymphoprolifératif étant amplement détaillé dans d'autres ouvrages de la collection (« Hématologie », en particulier), il ne sera pas traité *in extenso* ici.

Volontairement, nous avons opté pour une organisation pratique adaptée au clinicien, les chapitres se succédant en fonction des spécialités abordées.

Ouvrage de référence

Boitard C. Maladies auto-immunes : mécanismes généraux. Med Ther 1997 ; 3 : 735-46.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Manifestations liées aux dysglobulinémies

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 10

Syndrome d'hyperviscosité

Olivier Hermine

I Définition et physiopathologie

La viscosité sanguine est définie par la résistance du sang à s'écouler dans les vaisseaux. Elle dépend essentiellement de la composition du plasma (dont la viscosité est indépendante du flux circulatoire) et de la quantité et du type de cellules sanguines (dont la viscosité dépend du flux circulatoire).

La viscosité du plasma est fonction de sa température et de sa composition en protéines. Elle se mesure par rapport à celle de l'eau grâce à un viscosimètre. Sa valeur relative normale est d'environ 1,8. Les protéines globulaires ou sphériques ont le pouvoir visqueux le plus faible, à l'inverse des protéines dont le ratio longueur sur largeur est élevé, comme le fibrinogène et les immunoglobulines, particulièrement les IgM.

Les globules rouges sont les cellules les plus abondantes et contribuent principalement à la viscosité du sang. A la différence des protéines, leur pouvoir de viscosité dépend du flux sanguin, celui-ci étant le plus élevé à faible flux. La viscosité triple entre 50 et 80 % d'hématocrite, mais grâce à la déformabilité des érythrocytes, le sang peut continuer à circuler même avec un hématocrite à 95 %. Cependant, quand la déformabilité des globules rouges est altérée (anomalies de la membrane ou de l'hémoglobine comme dans la drépanocytose), la viscosité augmente rapidement. Les globules blancs ont un pouvoir de viscosité intrinsèquement supérieur à celui des globules rouges en raison de leur faible déformabilité, mais leur nombre étant mille fois inférieur, ils contribuent peu à la viscosité du sang sauf en cas d'hyperleucocytose majeure.

II Anomalies biologiques associées à l'hyperviscosité

La formation d'agrégats ou d'un gel dans le tube de prélèvement peut faussement normaliser la mesure de la viscosité, et il est donc nécessaire d'agiter le plasma avant mesure. En cas d'hyperviscosité, le dosage des immunoglobulines est faussé en raison de la présence d'agrégats, et devrait se faire par électrophorèse en acétate de cellulose également après passage au « vortex » du plasma. L'hyperviscosité peut fausser et diminuer les mesures par les automates des valeurs de sodium, potassium, et de la glycémie. En cas d'élévation des protides, le pouvoir oncotique du plasma est augmenté, conduisant à l'apparition d'une anémie par hémodilution.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

La présence d'immunoglobulines à un taux élevé peut être responsable de l'apparition d'agrégats de globules rouges en rouleaux qui vont également contribuer à augmenter la viscosité.

Les tests de coagulation peuvent être perturbés en raison des interactions entre les immunoglobulines (à un taux élevé) et les facteurs de la coagulation (FV, VII, VIII, et le fibrinogène).

III Signes cliniques associés à l'hyperviscosité

Les signes cliniques ne sont pas directement corrélés à la valeur de la viscosité, et celle-ci n'a d'intérêt qu'en cas de doute diagnostique, si elle est supérieure à trois fois la normale.

Les signes cliniques généraux sont non spécifiques, associant asthénie, dyspnée et faiblesse musculaire. Les signes hémorragiques sont fréquents, essentiellement au niveau des muqueuses nasales et buccales, mais parfois du tube digestif. Ces troubles sont liés à un défaut de polymérisation de la fibrine et d'agrégation plaquettaire, surtout quand l'hyperviscosité est secondaire à l'élévation d'une immunoglobuline monoclonale.

Les manifestations neurologiques sont fréquentes mais peu spécifiques, associant une somnolence pouvant aller jusqu'au coma, des vertiges et une hypoacousie, céphalée, perte de connaissance, ataxie, chorée, convulsions, des paralysies des nerfs crâniens voire des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et/ou hémorragiques. Des tableaux de démence résolutifs après traitement ont été décrits.

Les manifestations ophtalmologiques sont caractéristiques et surviennent précocement, permettant de faire un diagnostic au fond d'œil avant les accidents graves d'hyperviscosité. La vision est en général floue par ischémie rétinienne, la baisse de l'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité par thrombose de la veine centrale de la rétine. Le fond d'œil retrouve des dilatations veineuses, des hémorragies rétiniennes, des microanévrismes, des exsudats et un œdème papillaire.

Les atteintes thoraciques sont plus rares, avec une dyspnée dont les causes sont multiples. La dyspnée peut être liée en premier lieu à une insuffisance cardiaque secondaire à l'augmentation des résistances artérielles périphériques et à l'expansion volémique. Des tableaux d'hypertension artérielle pulmonaire ont également été rapportés.

Au niveau cutané, dans les petits capillaires, l'hyperviscosité peut entraîner l'apparition d'un livédo réticulaire, voire l'apparition de nécroses digitales.

IV Etiologies de l'hyperviscosité

A Hyperglobulinémies monoclonales

Les immunoglobulines de type IgM sont majoritairement associées à l'hyperviscosité. Il n'y a pas de corrélation directe entre le taux d'IgM et l'apparition des signes cliniques. En revanche, la viscosité augmente de façon exponentielle avec l'augmentation du pic.

Ces IgM sont souvent associées à la maladie de Waldenström, où l'hyperviscosité est retrouvée dans 10 à 40 % selon les séries.

Au cours du myélome multiple l'apparition d'un syndrome d'hyperviscosité est beaucoup plus rare. Les IgA peuvent dans certains cas polymériser, entraîner la formation de rou-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

leaux d'hématies et être responsables d'hyperviscosité. De rares cas de syndrome d'hyperviscosité ont été rapportés au cours de myélome IgE ou à chaînes légères.

Une activité cryoprécipitante de l'immunoglobuline peut augmenter la viscosité (cryoglobuline de type 1).

B Hyperglobulinémies polyclonales

Au cours des hypergammaglobulinémies polyclonales la survenue d'une hyperviscosité est beaucoup plus rare. Elle se rencontre essentiellement au cours de la polyarthrite rhumatoïde en raison de la présence d'un titre élevé d'immunoglobuline à activité rhumatoïde. La présence de complexes immuns à des taux élevés au cours du lupus peut également s'accompagner d'hyperviscosité. Les propriétés cryoprécipitantes des immunoglobulines (cryoglobuline de types 2 et 3), quand elles sont à un taux élevé, augmentent le pouvoir visqueux du plasma.

Dans de rares cas des manifestations d'hyperviscosité sont rapportées au cours du syndrome de Sjögren, de la maladie de Castleman, des hépatites, et de l'infection au VIH, où les taux d'immunoglobulines sont parfois très élevés (> 50 g/L).

C Polyglobulies et hyperleucocytoses

L'augmentation de l'hématocrite augmente de façon exponentielle la viscosité, et cela quelle qu'en soit la cause (primitive ou secondaire).

Les leucémies hyperleucocytaires, surtout myéloïdes et monocytaires, s'accompagnent d'hyperviscosité. L'anémie souvent observée permet de contrebalancer les effets négatifs sur l'hyperviscosité. Les transfusions de globules rouges peuvent dans ces circonstances aggraver la symptomatologie notamment pulmonaire et entraîner une leucostase pulmonaire. Dans les leucémies lymphoïdes chroniques, l'hyperviscosité n'apparaît qu'à des chiffres très élevés de lymphocytes (> 500/mm^3), en raison de leur petite taille.

D Autres étiologies

La présence d'une cryofibrinogénémie, qui est un complexe protéique composé de fibrinogène, de globuline et de fibronectine précipitant à froid, est responsable d'hyperviscosité. Le cryofibrinogène est retrouvé dans certains myélomes, leucémies et carcinomes métastatiques. Il pourrait être responsable de thrombophlébite superficielle migratoire *(thrombophlebitis migrans)*.

Au cours des cancers solides, essentiellement des carcinomes, une hyperviscosité de mécanismes divers est parfois observée. Elle peut être liée à la présence d'une hyperfibrinogénémie, d'une dysfibrinogénémie, de produits de dégradation de la fibrine et à l'augmentation importante des protéines de l'inflammation. Une élévation de l'acide hyaluronique d'origine tumorale (tumeur de Wilms) ou de grandes hyperlipidémies peuvent aussi augmenter la viscosité de façon significative.

V Traitement de l'hyperviscosité

Le traitement vise à éliminer rapidement l'immunoglobuline monoclonale et à en empêcher la formation par les cellules tumorales.

L'indication thérapeutique dépend essentiellement de la tolérance clinique, qui n'est pas

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

toujours fonction de la valeur relative de la viscosité. En dessous d'une valeur de 5, les signes cliniques sont rares et le traitement de l'hémopathie sous-jacente est généralement suffisant. Entre 8 et 10, le traitement symptomatique est en revanche nécessaire chez la plupart des patients.

Les échanges plasmatiques permettent une élimination rapide de l'immunoglobuline monoclonale. L'efficacité des échanges est maximale pour les IgM en raison de leur haute concentration intravasculaire, et un échange tous les 10 jours est suffisant. Pour les IgG, il est parfois nécessaire de répéter l'échange 48 heures après et tous les 15 jours. L'effet est en général rapide et spectaculaire. Une diminution modérée du pic pouvant faire diminuer de façon importante la viscosité et ainsi améliorer rapidement les signes cliniques.

La fréquence des échanges dépend ensuite à la fois du taux de fabrication de l'immunoglobuline, de l'effet de la chimiothérapie et de l'état clinique.

Les échanges plasmatiques sont en général bien tolérés. Ils peuvent se compliquer de manifestations allergiques, d'hypotension, d'épanchements des séreuses par diminution de la pression oncotique, d'infection ou rarement d'hémorragies par déplétion en facteurs de la coagulation.

Les autres causes d'hyperviscosité nécessitent avant tout un traitement étiologique. Les hyperleucocytoses et les polyglobulies peuvent bénéficier respectivement de leucophérèses et de saignées.

Ouvrages de référence

Gertz R, Kyle R. Hyperviscosity syndrome. J Intensive Care Med 1995 ; 10 : 128-41.
Kwaan H, Bongu A. The hyperviscosity syndromes. Semin Thromb Haem 1999 ; 25 : 199-208.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 11

Cryoglobulinémies

Patrice Cacoub, Lucile Musset

I Introduction – Définition

Les cryoglobulinémies sont définies par la présence persistante dans le sérum d'immunoglobulines qui précipitent au froid et se solubilisent à nouveau lors du réchauffement. Cette définition permet de distinguer les cryoglobulinémies des autres cryoprotéines, c'est-à-dire les cryofibrinogènes et les agglutinines froides.

Depuis 1974, la classification de Brouet est la plus utilisée et repose sur une analyse immunochimique des cryoglobulinémies permettant de définir trois types. Les cryoglobulinémies de type I sont composées d'une immunoglobuline monoclonale unique. Les cryoglobulinémies de type II et de type III représentent les cryoglobulinémies mixtes car elles sont composées d'immunoglobulines polyclonales associées (type II) ou non (type III) à un ou plusieurs constituants monoclonaux. L'immunoglobuline peut se comporter comme une antiglobuline avec une activité facteur rhumatoïde anti-IgG. Cette classification immunochimique permet en partie de guider les recherches étiologiques. Les cryoglobulinémies peuvent également être classées selon un cadre étiologique ou plus exactement selon les associations à des pathologies sous-jacentes, dont la liste est longue *(tab. 11.1)*. Les cryoglobulinémies de type I (25-35 %) sont associées à une hémopathie maligne lymphoïde B. Les cryoglobulinémies mixtes (65-75 %) sont associées aux hémopathies lymphoïdes B, mais aussi aux maladies auto-immunes, maladies infectieuses (en particulier celles au cours desquelles l'agent pathogène persiste longtemps dans l'organisme, avec une mention particulière pour le virus de l'hépatite C). Pour 15 % des cryoglobulinémies mixtes, aucune cause n'est retrouvée et la cryoglobulinémie est dite mixte « essentielle ».

II Tableau clinique

Les cryoglobulinémies font partie des vascularites systémiques : d'une part il existe une grande diffusion des lésions dans plusieurs organes, d'autre part le substratum anatomique correspond à une vascularite par complexes immuns. Il s'agit d'une maladie à prédominance féminine (2 F/1 H), dont les symptômes débutent entre la 4e et 5e décennie, sans caractéristique particulière en fonction des races.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 11.1 – Pathologies associées à la production de cryoglobuline.

Hémopathies malignes lymphoïdes B
Maladie de Waldenström
Myélome multiple
Plasmocytome
Leucémie lymphoïde chronique
Leucémie à tricholeucocytes
Lymphomes non hodgkiniens autres (MALT...)

Maladies systémiques et/ou auto-immunes
Lupus érythémateux disséminé
Périartérite noueuse
Syndrome de Gougerot-Sjögren
Polyarthrite rhumatoïde
Purpura rhumatoïde
Granulomatose de Wegener
Dermatopolymyosite
Sclérodermie
Maladie de Behçet
Sarcoïdose
Thyroïdite auto-immune
Cirrhose biliaire primitive
Hépatites auto-immunes
Maladie cœliaque
Pemphigus vulgaire
Fibrose endomyocardique
Fibrose pulmonaire idiopathique

Maladies infectieuses

Bactériennes
Endocardite subaiguë
Syphilis
Glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique
Maladie de Lyme
Brucellose
Fièvre boutonneuse méditerranéenne
Surinfection de shunt atrioventriculaire
Lèpre lépromateuse

Virales
Virus d'Epstein-Barr
Cytomégalovirus
Hépatite virale aiguë A
Hépatites virales chroniques B et C
Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
Adénovirus

Parasitaires
Paludisme
Leishmaniose viscérale
Toxoplasmose
Schistosomiase
Echinococcose
Splénomégalie tropicale

Fungiques
Coccidioïdomycose

Autres
Glomérulonéphrite extracapillaire
Cancers : sein, nasopharynx, œsophage

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

A Atteintes cutanées

Le purpura vasculaire, qui survient volontiers au cours des périodes hivernales, est souvent révélateur ; non prurigineux, intermittent, il débute toujours aux membres inférieurs, pouvant s'étendre progressivement jusqu'à l'abdomen. Le tronc et les membres supérieurs sont plus rarement touchés et la face est respectée. Il s'agit donc d'un purpura vasculaire infiltré, d'aspect pétéchial ou papulaire, rarement nécrotique sauf dans les cryoglobulinémies de type I. Ce purpura peut s'associer à des macules érythémateuses et des nodules dermiques pour former le tri-symptôme de Gougerot. Chaque poussée purpurique, volontiers précédée par une sensation de brûlure, persiste 3 à 10 jours, les poussées successives laissant une hyperpigmentation brunâtre séquellaire. Les poussées peuvent être déclenchées par l'orthostatisme, les efforts prolongés, l'exposition au froid, voire un traumatisme.

Des ulcères supramalléolaires peuvent survenir associés au purpura, notamment chez des patients ayant une insuffisance veineuse préexistante, et posent de difficiles problèmes thérapeutiques.

L'urticaire au froid est une éruption urticarienne systémique, d'évolution chronique, dont les plaques restent fixées au-delà de 24 h, sans prurit, déclenchée par une baisse relative de la température extérieure voire par le test du glaçon sur l'avant-bras.

Un syndrome de Raynaud et une acrocyanose se rencontrent chez 25 % des patients. Ces manifestations cutanées sont significativement plus fréquentes au cours des cryoglobulinémies mixtes associées à une infection par le virus de l'hépatite C.

B Atteintes articulaires

Il s'agit principalement d'arthralgies touchant les grosses articulations, mains et genoux, plus rarement chevilles ou coudes, bilatérales et symétriques, non déformantes et non migratrices. Elles sont trouvées chez 50 à 75 % des patients, intermittentes et souvent inaugurales. Une arthrite vraie apparaît beaucoup plus rarement, de même que l'atteinte rachidienne.

C Atteintes rénales

L'atteinte rénale est habituellement retardée et se manifeste par une protéinurie, une hématurie microscopique ou parfois une insuffisance rénale chronique modérée. Un syndrome néphrotique impur ou un syndrome néphritique aigu peuvent survenir ; une hypertension artérielle est fréquente dès l'apparition de la néphropathie. L'atteinte rénale s'observe préférentiellement chez les patients qui ont une cryoglobulinémie de type II, dont l'IgM kappa est le composant monoclonal. Histologiquement il s'agit d'une glomérulonéphrite membranoproliférative dont certaines particularités permettent d'évoquer le diagnostic : infiltrat monocytaire important, volumineux thrombi intraluminaux amorphes et éosinophiles, membrane basale glomérulaire épaissie de façon diffuse avec aspect en double contour, prolifération extracapillaire très rare. Il existe souvent une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibres, avec nécrose fibrinoïde de la paroi et infiltration périvasculaire monocytaire. En immunofluorescence, on note la présence de dépôts sous-endothéliaux et intraluminaux constitués d'immunoglobulines identiques à celles du cryoprécipité ; seuls les dépôts sous-endothéliaux contiennent du C3. L'aspect en microscopie électronique avec des dépôts sous-endothéliaux et endoluminaux présentant un aspect cristalloïde est pathognomonique.

Une rémission prolongée, partielle ou complète, parfois spontanée, peut être observée. Les anomalies urinaires, notamment la protéinurie et l'hématurie, peuvent persister avec,

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

pendant de nombreuses années, un débit de filtration glomérulaire normal. A un stade tardif, une insuffisance rénale chronique apparaît fréquemment mais demeure modérée, obligeant exceptionnellement à l'épuration extrarénale définitive.

D Atteintes neurologiques

Elles touchent essentiellement le système nerveux périphérique : polyneuropathie sensitive ou sensitivo-motrice distale prédominant aux membres inférieurs chez deux tiers des patients, ou mononeuropathies multiples chez un tiers des patients. L'atteinte commence toujours par des troubles sensitifs superficiels avec douleurs et paresthésies asymétriques, devenant secondairement symétriques. Le déficit moteur est inconstant et peut être retardé de quelques mois à quelques années, s'installant progressivement, prédominant sur les loges antéroexternes des membres inférieurs, plutôt asymétrique. L'évolution prolongée se fait par poussées, avec stabilisation, rémission ou exacerbation des symptômes parfois déclenchés par une exposition au froid. Une neuropathie asymétrique de survenue brutale et d'évolution subaiguë peut évoquer une multinévrite sévère. Les études électrophysiologiques suggèrent des lésions de dégénérescence axonale, avec une diminution des amplitudes des potentiels moteurs et/ou sensitifs, des vitesses de conduction motrices peu diminuées, des latences distales peu allongées, et la présence de signes de dénervation ou de réinnervation dans les muscles distaux. Les potentiels sensitifs sont toujours altérés, plus souvent aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs. L'atteinte du système nerveux central est exceptionnelle : convulsions, encéphalopathie avec coma, atteinte des nerfs crâniens, voire accident vasculaire cérébral.

E Autres manifestations

Elles sont beaucoup plus rares.

Une atteinte clinique hépatique peut survenir (hépatomégalie, splénomégalie, circulation veineuse colatérale voire angiomes stellaires), liée à une infection par le virus de l'hépatite C *(voir 11.IV)*. Une atteinte cardiaque peut se manifester par une atteinte valvulaire mitrale, une vascularite coronaire avec infarctus du myocarde, une péricardite ou une insuffisance cardiaque congestive. L'atteinte pulmonaire est souvent asymptomatique, mais peut se traduire par une dyspnée d'effort modérée, une toux sèche, des épanchements pleuraux ou des hémoptysies. Il s'agit d'une atteinte des petites bronches distales. L'atteinte digestive se manifeste par des douleurs abdominales parfois pseudo-chirurgicales, et des hémorragies digestives peuvent révéler une vascularite mésentérique. Enfin une fièvre inexpliquée, associée ou non à une altération de l'état général, s'associe fréquemment au tableau de la maladie.

Le syndrome de Meltzer et Franklin ou syndrome de cryoglobulinémie mixte « essentielle », décrit en 1966, comprend l'association purpura, asthénie, arthralgies avec ou sans neuropathie périphérique. Cette association décrite initialement comme « unique et spécifique » n'est en fait qu'une partie du spectre des cryoglobulinémies mixtes.

Le caractère « essentiel » de la cryoglobulinémie repose sur un bilan étiologique extensif négatif *(tab. 11.2)* et une longue surveillance. Certaines affections comme le lupus érythémateux disséminé ou la maladie de Waldenström peuvent se déclarer plusieurs mois, voire années après l'apparition des symptômes dus à la cryoglobuline.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 11.2 – Principales manifestations cliniques, biologiques et pathologies associées aux cryoglobulinémies en fonction de leur type immunochimique (d'après Brouet *et al.*, 1974 ; Cacoub P *et al.*, 1994 ; Gorevic PD *et al.*, 1980 ; Lamprecht P *et al.*, 1999).

Type immunochimique	I	II-III	I-II-III
Nombre patients	22	104	154
Age (ans)	–	51	49 (16-85)
Sexe (% femmes)	–	69	60
Peau			
Purpura	15 %	70 %	30 %
Raynaud	50 %	42 %	24 %
Ulcères, nécroses distales	48 %	26 %	8 %
Urticaire au froid	10 %	5 %	4 %
Livedo	8 %	7 %	4 %
Articulations			
Arthralgie/arthrite	5 %	62 %	40 %
Système nerveux			
Neuropathie périphérique	–	5 %	22 %
Atteinte centrale	15 %	–	0 %
Rein			
Protéinurie (> 0,5 g/j)	25 %	49 %	22 %
Syndrome néphrotique	–	22 %	–
Insuffisance rénale	–	40 %	–
Hypertension artérielle	–	37 %	11 %
Digestif			
Hépatomégalie	–	45 %	12 %
Splénomégalie	–	48 %	6 %
Douleurs abdominales	–	5 %	3 %
Biologie			
Facteur rhumatoïde	–	67 %	62 %
Baisse C4	–	53 %	46 %
Augmentation Alat, Asat, pH alcalin	–	60 %	43 %
Pathologie associée			
Hémopathie maligne	19 %	26 %	10 %
Maladie auto-immune	5 %	32 %	46 %
Infection non virale	0	–	22 %
Hépatite B	0	–	4 %
Hépatite C	–	–	52 %
Cryoglobulinémie essentielle	6 %	28 %	18 %

Types de cryoglobulines :
– type I = monoclonale pure ;
– type II = mixte avec un composant monoclonal ;
– type III = mixte polyclonale.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

III Tableau biologique

Les cryoglobulinémies nécessitent des techniques sensibles et spécifiques afin d'optimiser leur recherche, de préciser leur taux et de les typer correctement. Le tube de prélèvement sanguin est maintenu à 37 °C pendant au moins 1 heure avant la centrifugation à 37 °C. Le sérum est placé à 4 °C, et au 8e jour, en l'absence de précipitation, on pourra exclure la présence d'une cryoglobulinémie. La présence de cryoglobulinémie à taux faible a longuement fait discuter de l'opportunité d'un seuil pathologique. Après plusieurs études, nous utilisons actuellement le seuil de 50 mg/dL avant de prendre en compte la découverte d'une cryoglobulinémie. Le taux de cryoglobulinémie est très variable chez un même sujet, et il n'y a pas de strict parallélisme entre l'importance des signes cliniques et la quantité de cryoglobuline présente dans le sérum. La température maximale de cryoprécipitation peut varier de 11 °C à 37 °C.

Quand la recherche est positive à un taux significatif (> 50 mg/dL), le typage immunochimique de la cryoglobulinémie est indispensable, par immunofixation ou de façon plus performante par immuno-empreinte (western-blot) ; ces techniques permettent le typage de la cryoglobulinémie et une classification parmi les trois types précédemment décrits. Des anomalies du complément relativement spécifiques sont observées : diminution des composants précoces (C1q, C2, C4) et du CH50, concentration normale du C3, composants tardifs (C5 et C9) et C1 inhibiteur augmentés. Une activité facteur rhumatoïde est souvent retrouvée liée à la présence dans certaines cryoglobulinémies d'une IgM avec activité anti-IgG. L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse retrouvent une hypergammaglobulinémie polyclonale ou un pic monoclonal.

Les anomalies biologiques hépatiques sont extrêmement fréquentes au cours des cryoglobulinémies mixtes, avec une élévation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines chez 50 à 70 % des patients. Les lésions histologiques hépatiques sont fréquentes : hépatite chronique active ou cirrhose sont notées chez plus de la moitié des patients. Ces différentes anomalies ont longuement fait discuter du mécanisme en cause : cause ou conséquence de la cryoglobulinémie ? A la suite de plusieurs travaux prospectifs que nous avons récemment menés, il est apparu clairement que :

— l'atteinte hépatique au cours des cryoglobulinémies est le plus souvent en rapport avec une hépatite chronique virale C, beaucoup plus rarement avec une hépatite chronique virale B ;
— la présence de la cryoglobulinémie est plus liée à la présence du virus qu'à l'importance des lésions histologiques hépatiques. Ainsi 50 à 70 % des cryoglobulinémies mixtes dites « essentielles » sont liées à une infection par le virus C.

La présence d'une cryoglobulinémie peut perturber certains examens de routine : variations inattendues de la protidémie ou des gammaglobulines, vitesse de sédimentation faussement normale (fluctuante d'un jour à l'autre, ou élevée à 37 °C du fait de l'hypergammaglobulinémie et abaissée à 20 °C), autoagglutination des globules rouges sur lame, pseudoleucocytose, pseudothrombocytose ou pseudomacrocytose globulaire.

IV Physiopathologie

Le substratum anatomique comporte, d'une part, une précipitation intravasculaire des cryoglobulines favorisée par le froid, d'autre part, une vascularite par complexes immuns atteignant préférentiellement la peau et le rein. Les cryoglobulinémies représentent donc un type particulier de vascularite à complexes immuns, mais le(s) antigène(s) promoteurs restent pour la plupart inconnus. Certaines infections chroniques sont à l'origine de la

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

production de cryoglobulinémie, liées à des micro-organismes qui persistent longtemps dans l'organisme hôte, permettant une stimulation importante et prolongée du système immunitaire notamment lymphocytaire B : virus d'Epstein-Barr, cytomégalovirus, virus de l'hépatite C, leishmanies, *Plasmodium*, tréponèmes... Au cours des hémopathies lymphoïdes B, la production en excès de nombreuses substances par les plasmocytes dystrophiques inclut régulièrement les cryoglobulinémies. Au cours des maladies auto-immunes, le mécanisme semble moins évident et pourrait passer par une rupture de l'équilibre idiotype-anti-idiotype favorisant l'hyperproduction de cryoglobulines.

V Evolution et traitement

Les cryoglobulinémies de type I, en règle liées à une hémopathie maligne lymphoïde B, sont sévères par l'importance des lésions cutanées ou viscérales associées, et du fait de la maladie hématologique sous-jacente. Le traitement de la cryoglobulinémie rejoint alors celui de l'hémopathie. Les cryoglobulinémies mixtes, de type II ou type III, ont une évolution et un pronostic très variables d'un sujet à l'autre, qui dépendent de l'atteinte rénale (cryoglobulinémies de type II), de l'extension systémique de la maladie, et de la sévérité de l'hypertension artérielle. Dans plusieurs grandes séries, la probabilité de survie à 5 ans après le début des symptômes est de 90 % en l'absence d'atteinte rénale et de 50 % en cas d'atteinte rénale. Les principales causes de décès sont les accidents cardio-vasculaires (hémorragie cérébrale, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde), les infections sévères, l'insuffisance hépatocellulaire voire l'émergence d'un syndrome lymphoprolifératif.

Dans les cryoglobulinémies mixtes essentielles, l'absence d'étude contrôlée et les fluctuations importantes des symptômes cliniques et du taux de la cryoglobuline ne permettent pas de donner une conduite standardisée. Dans les formes mineures, le traitement repose sur l'absence d'exposition au froid, l'éradication des foyers infectieux, le repos en cas de poussée purpurique, les antalgiques voire les anti-inflammatoires non stéroïdiens en cas d'arthralgie ou d'arthrite. Les thérapeutiques vasodilatatrices modernes, en particulier les analogues de la prostacycline (iloprost), en association aux antiagrégants plaquettaires et/ou aux anticoagulants, sont utilisées en cas de lésions ischémiques distales. L'interféron alpha semble prometteur dans quelques études pilotes, par ses propriétés immunomodulatrices sur les cellules lymphoïdes B et ses effets antiviraux sur le virus de l'hépatite C. Dans les formes sévères ou récidivantes (neuropathie périphérique sévère, nécrose-gangrène distale des membres, glomérulonéphrite...), peuvent se discuter les échanges plasmatiques en association aux immunosuppresseurs.

Ouvrages de référence

Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligman M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. Am J Med 1974 ; 57 : 775-88.

Cacoub P, Lunel-Fabiani F, Musset L *et al.* Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. Am J Med 1994 ; 96 : 124-32.

Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P *et al.* Mixed cryoglobulinemia : clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. Am J Med 1980 ; 69 : 287-308.

Hobbs JR. Cryoproteins. Ann Med Interne 1986 ; 137 : 254-9.

Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. Arthritis Rheum 1999 ; 42 : 2507-16.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Lunel-Fabiani F, Musset L, Cacoub P *et al.* Cryoglobulinemia in liver diseases : role of hepatitis C virus and liver damage. Gastroenterology 1994 ; 106 : 1291-300.

Musset L, Diemert MC, Taibi F *et al.* Characterization of cryoglobulins by immunoblotting. Clin Chem 1992 ; 38 : 798-802.

Tribout B, Delobel J, Westeel PF, Bove N, Fournier A. Les cryoglobulinémies mixtes. Rev Prat 1989 ; 39 : 2051-6.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 12

Maladies des dépôts d'immunoglobuline monoclonale

Pierre Ronco, Béatrice Mougenot

On connaissait depuis la fin des années 1950 des atteintes glomérulaires non amyloïdes chez les patients atteints de myélome. La présence de chaînes légères monoclonales dans les dépôts a été reconnue 20 ans plus tard, et c'est Randall en 1976 qui a fourni la première description détaillée de la maladie. Très rapidement, des dépôts de chaîne lourde monoclonale ont été mis en évidence en plus de la chaîne légère monoclonale chez certains patients. Plus récemment, en 1993, Aucouturier *et al.* ont décrit une variante de la maladie dans laquelle seule la chaîne lourde monoclonale est détectée dans les dépôts. Quinze cas de maladie des dépôts de chaînes lourdes ont été rapportés (août 1999). Actuellement, on regroupe sous le terme de maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonale (MIDD : *monoclonal immunoglobulin deposition disease*) les maladies de dépôts de chaîne légère (LCDD), de chaîne lourde (HCDD), et de chaîne légère et de chaîne lourde (LHCDD) *(tab. 12.1)*.

Tableau 12.1 – Maladies caractérisées par des dépôts tissulaires ou cellulaires en rapport avec des immunoglobulines monoclonales (d'après Preud'homme *et al.*).

Dépôts organisés			Dépôts non organisés (granulaires)	
Cristaux	**Fibrilles**	**Microtubules**	**MIDD (type Randall)**	**Autres**
Tubulopathie myélomateuse à cylindres*	Amylose (AL, AH)	Rein de cryoglobulinémie	LCDD	GN à croissants (IgA ou IgM)
Syndrome de Fanconi	Non amyloïdes	Glomérulopathie immunotactoïde	LH	
Autres (extrarénaux)			HCDD	

* Quand ils sont présents, les cristaux sont surtout localisés dans les cylindres dans la lumière des canaux distaux et des tubes collecteurs, mais ils peuvent aussi rarement être observés dans le cytoplasme des cellules épithéliales tubulaires proximales. AL : amylose à chaînes légères ; AH : amylose à chaînes lourdes ; GN : glomérulonéphrite ; HCDD, LCDD, LHCDD, MIDD : maladie des dépôts de chaînes lourdes, légères, légères et lourdes, d'immunoglobulines monoclonales.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

I Caractéristiques lésionnelles

La maladie des dépôts est caractérisée par la présence de chaînes légères et/ou lourdes le long des membranes basales dans la plupart des tissus. Dans le rein, les lésions tubulaires sont quasi constantes. Elles sont caractérisées par un épaississement important des membranes basales prédominant dans les tubes distaux. Cet épaississement comme les lésions glomérulaires prennent la coloration du PAS.

L'atteinte glomérulaire est beaucoup plus hétérogène. Chez 60 % des malades présentant une maladie des dépôts de chaînes légères, elle est responsable d'une glomérulosclérose nodulaire ressemblant à celle du diabète *(fig. 12.1a)*, tandis que cette lésion est constante chez les malades atteints d'une maladie des dépôts de chaînes lourdes *(tab. 12.2)*. Cet aspect est dû non seulement au dépôt de chaînes d'Ig, mais surtout à l'accumulation d'une matrice extracellulaire de composition identique à celle du glomérule normal. Dans les autres cas, les lésions se résument à un épaississement de la matrice mésangiale ou de la membrane basale. Des lésions vasculaires et une fibrose interstitielle sont fréquentes.

Le diagnostic de maladie des dépôts repose sur l'examen en immunofluorescence des prélèvements tissulaires à l'aide d'antisérums spécifiques des chaînes légères et des chaînes lourdes. Il existe des dépôts monotypiques localisés le long des membranes basales tubulaires et glomérulaires, et dans les nodules mésangiaux *(fig. 12.1b)*. Chez les malades ayant uniquement des dépôts de chaînes lourdes, celles-ci sont délétées de leur premier domaine constant (C_H1).

Au microscope électronique, les dépôts sont caractérisés par leur absence d'organisation fibrillaire (à la différence des dépôts amyloïdes) et leur aspect granuleux.

II Aspects cliniques

La maladie des dépôts de chaînes légères peut toucher des malades d'âges très divers (31 à 77 ans dans les quatre séries majeures), sans prédominance de sexe *(tab. 12.2)*. C'est une maladie systémique dont les dépôts peuvent affecter pratiquement tous les organes, mais souvent sans conséquence clinique en dehors de l'atteinte rénale.

Cette dernière *(tab. 12.2)* est quasi constante, souvent révélatrice. Dans trois quarts des cas, la présentation clinique est celle d'une néphropathie glomérulaire, avec syndrome néphrotique. Dans le quart restant, il existe un syndrome tubulo-interstitiel. L'insuffisance rénale est fréquente, précoce et évolutive.

Tableau 12.2 – Manifestations cliniques et lésions rénales de la maladie des dépôts de chaînes légères et/ou de chaînes lourdes.

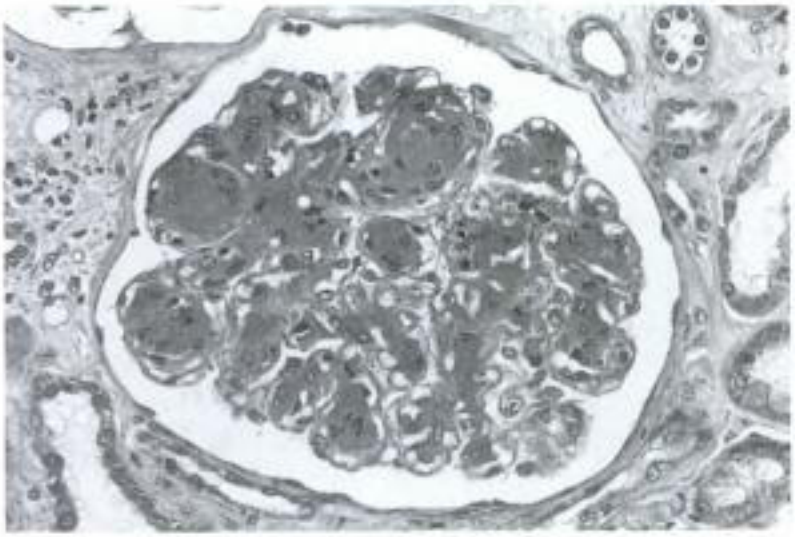
Dépôt	Rapport homme/ femme	Age	Hyper-tension artérielle	Insuffi-sance rénale*	Syndrome néphro-tique	Hématurie	Glomérulo-sclérose nodulaire
Chaînes légères (et lourdes)**	1.6	54 (31-77)	55 %	89 %	44 %	44 %	61 %
Chaînes lourdes uniquement***	2	57 (35-79)	82 %	83 %	58 %	100 %	100 %

* Créatininémie ⩾ 130 µmol/L.
** Résultats colligés à partir des 4 séries les plus importantes de la littérature (n = 64).
*** Résultats colligés à partir des 12 premiers cas.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

a



b



c

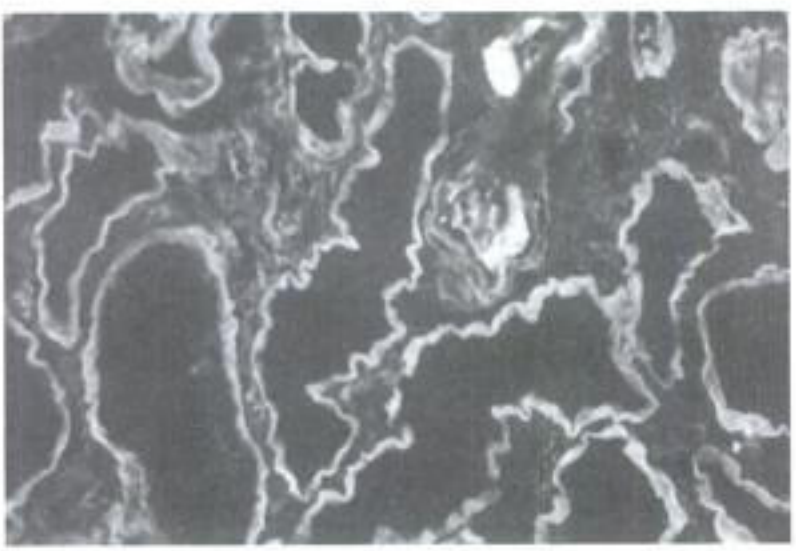


Figure 12.1 – Glomérulosclérose nodulaire (**a**) et dépôt exclusif de chaînes légères κ dans les nodules glomérulaires (**b**) et le long des membranes basales tubulaires (**c**) chez un malade ayant une maladie des dépôts de chaînes légères.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

En dehors du rein, les dépôts peuvent être à l'origine d'une organomégalie, d'une dilatation des sinusoïdes hépatiques (péliose), d'une insuffisance cardiaque.

III Diagnostic hématologique et immunologique

La cause hématologique la plus fréquente est le myélome (40 à 50 % des cas). La maladie est détectée chez 5 % des patients myélomateux à l'autopsie. La macroglobulinémie de Waldenström et la leucémie lymphoïde chronique sont des causes exceptionnelles. Dans les autres cas, l'étude de la moelle montre soit un excès de plasmocytes d'aspect cytologique bénin, soit une population plasmocytaire monoclonale, le plus souvent κ, à l'examen en immunofluorescence.

Chez 15 à 30 % des patients, il n'existe pas de composant monoclonal dans le sérum et les urines, alors qu'une chaîne légère monoclonale est déposée dans les tissus. Cela témoigne vraisemblablement de propriétés particulières de la chaîne légère (glycosylation anormale) qui entraînent son dépôt rapide dans les membranes basales. Dans 80 % des cas, la maladie est due au dépôt de chaîne κ.

Le diagnostic de la maladie repose dans tous les cas sur l'examen en immunofluorescence d'un prélèvement tissulaire, rénal le plus souvent. Les biopsies cutanées et hépatiques peuvent également contribuer au diagnostic.

IV Evolution et traitement

L'évolution est très hétérogène, la survie après le début des symptômes variant de 1 mois à 10 ans, alors que dans une maladie voisine, l'amylose-AL, le pronostic est beaucoup plus sévère.

La logique est de traiter la prolifération plasmocytaire, mais les chimiothérapies classiques sont inconstamment efficaces. Chez les malades qui ont un myélome, une chimiothérapie à haute dose (Melphalan®) avec greffe de cellules souches sera discutée chez les patients les plus jeunes, permettant dans certains cas la régression des dépôts. En dehors du myélome, les indications du traitement dépendent de la sévérité de l'atteinte viscérale.

La maladie récidive chez les patients ayant bénéficié d'une greffe rénale. Cela suggère que les dépôts sont la conséquence de propriétés particulières des chaînes légères produites.

V Physiopathologie

Dans la maladie des dépôts de chaînes légères, les mécanismes de la formation des dépôts puis de l'accumulation de matrice extracellulaire sont mal connus. Les constatations suivantes ont été faites : la prépondérance de l'isotype κ, la synthèse de chaînes légères anormales (courtes ou longues) par les plasmocytes médullaires, la glycosylation anormale de certaines chaînes légères qui est corrélée à leur absence de la circulation, la présence de résidus hydrophobes dans leurs régions variables qui pourrait favoriser leur précipitation et leur interaction avec des résidus analogues sur les protéines de la matrice extracellulaire. En outre, l'incubation *in vitro*, avec des cellules mésangiales, des chaînes

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

légères isolées de patients atteints de maladie des dépôts induit la production de TGF-β, cytokine favorisant l'accumulation de matrice extracellulaire.

Dans la maladie des dépôts de chaînes lourdes, la délétion du premier domaine constant (C_H1), observée dans tous les cas, favorise vraisemblablement la sécrétion prématurée de la chaîne lourde, avant que celle-ci n'ait pu s'associer à une chaîne légère. Cette étape d'association est, en effet, contrôlée par une molécule chaperonne qui se fixe sur le C_H1. Il est cependant vraisemblable que des anomalies de la région variable de la chaîne lourde participent aussi à son dépôt.

Ouvrages de référence

Aucouturier P, Khamlichi AA, Touchard G, Justrabo E, Cogne M, Chauffert B *et al.* Brief report : heavy-chain deposition disease. N Engl J Med 1993 ; 329 : 1389-93.

Moulin B, Deret S, Mariette X, Kourilsky O, Imai H, Dupouetn L *et al.* Nodular glomerulosclerosis with deposition of monoclonal immunoglobulin heavy chains lacking C_H1. J Am Soc Nephrol 1999 ; 10 : 519-28.

Preud'homme JL, Aucouturier P, Touchard P, Striker L, Khamlichi AA, Rocca A *et al.* Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. Kidney Int 1994 ; 46 : 965-72.

Preud'homme JL, Morel-Maroger L, Brouet JC, Cerf M, Mignon F, Guglielmi P *et al.* Synthesis of abnormal immunoglobulins in lymphoplasmacytic disorders with visceral light chain deposition. Am J Med 1980 ; 69 : 703-10.

Randall RE, Williamson WC Jr, Mullinax F, Tung MY, Still WJ. Manifestations of systemic light chain deposition. Am J Med 1976 ; 60 : 293-9.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 13

Glomérulopathies fibrillaires non amyloïdes et glomérulopathies immunotactoïdes

Pierre Ronco, Béatrice Mougenot

Les glomérulopathies fibrillaires non amyloïdes et les glomérulopathies immunotactoïdes sont des entités de description récente, caractérisées respectivement par des dépôts fibrillaires et microtubulaires dans le mésangium et les anses capillaires glomérulaires *(tab. 12.1)*. Les dépôts se distinguent aisément de l'amylose par la plus grande épaisseur des fibrilles et surtout par l'absence de coloration par le rouge Congo due à l'absence d'organisation en feuillet β-plissé.

Plusieurs arguments permettent de penser que les glomérulopathies fibrillaires et immunotactoïdes sont des maladies différentes, mais cette question reste très controversée. Pour Korbet *et al.*, le terme de glomérulopathie immunotactoïde s'applique à l'ensemble des glomérulopathies avec dépôts fibrillaires non amyloïdes de diamètre compris entre 12 et 22 nm et avec dépôts microtubulaires de diamètre > 30 nm, en l'absence de maladie systémique (cryoglobulinémie, maladies du système lymphoïde, etc.). Pour d'autres auteurs au contraire, la distinction entre glomérulonéphrite fibrillaire non amyloïde et glomérulopathie immunotactoïde peut être d'un grand intérêt clinique et physiopathologique *(tab. 13.1)*.

I Caractéristiques lésionnelles

Dans les glomérulopathies immunotactoïdes, la biopsie rénale révèle soit une glomérulopathie extramembraneuse atypique souvent associée à une prolifération mésangiale segmentaire, soit une glomérulonéphrite membranoprolifératives lobulaire. En immunofluorescence, des dépôts granuleux d'IgG *(fig. 13.1a* et *fig. 13.1b)* et de C3 sont observés le long des membranes basales des capillaires glomérulaires et dans le mésangium. Des revues récentes colligeant l'ensemble des cas publiés analysés avec des anticorps anti-chaîne légère ont conclu au caractère monotypique des dépôts chez 50 à 80% des patients atteints de glomérulopathie immunotactoïde. Cependant, une Ig monoclonale circulante n'est détectée que chez une minorité de malades, rappelant l'absence de chaîne légère dans le sérum de certains patients atteints d'une maladie de dépôts d'Ig monoclonale. En microscopie électronique, la glomérulonéphrite immunotactoïde se

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 13.1 – Caractéristiques immunopathologiques et cliniques des glomérulopathies fibrillaires et des glomérulopathies immunotactoïdes.

Caractéristiques	Amylose-AL	Glomérulonéphrite fibrillaire non amyloïde	Glomérulopathie immunotactoïde
Coloration par le rouge Congo	Oui	Non	Non
Composition des dépôts	Fibrilles	Fibrilles	Microtubules
Diamètre des fibrilles ou des tubules	8-15 nm	12-22 nm	> 30 nm
Organisation	Aléatoire (feuillets β-plissés)	Aléatoire	Parallèle
Type de l'Ig	Chaîne légère monoclonale, le plus souvent γ	Habituellement polyclonale (IgG4), rarement monoclonale (IgG κ)	Habituellement monoclonale (IgG κ ou IgG γ)
Lésions glomérulaires	Dépôts s'étendant à partir du mésangium	GNMP, GN à croissants, GN proliférative mésangiale	GN extramembraneuse atypique, GNMP
Manifestations extrarénales (dépôts fibrillaires)	Maladie systémique	Hémorragie pulmonaire	Inclusions microtubulaires dans les lymphocytes
Association à une prolifération lymphoïde ou plasmocytaire	Constante (éventuellement myélome)	Inhabituelle	Habituelle (leucémie lymphoïde chronique, lymphomes)
Présentation rénale	Syndrome néphrotique, absence d'HTA et d'hématurie	Syndrome néphrotique et HTA ; GN subaiguë maligne	Syndrome néphrotique avec hématurie et HTA
Traitement	Melphalan/corticoïdes, chimiothérapie intensive + autogreffe	Corticoïdes ± cyclophosphamide (GN à croissants)	Traitement de la prolifération lymphoïde, corticothérapie

GN : glomérulonéphrite ; GNMP : glomérulonéphrite membranoprolifératives.

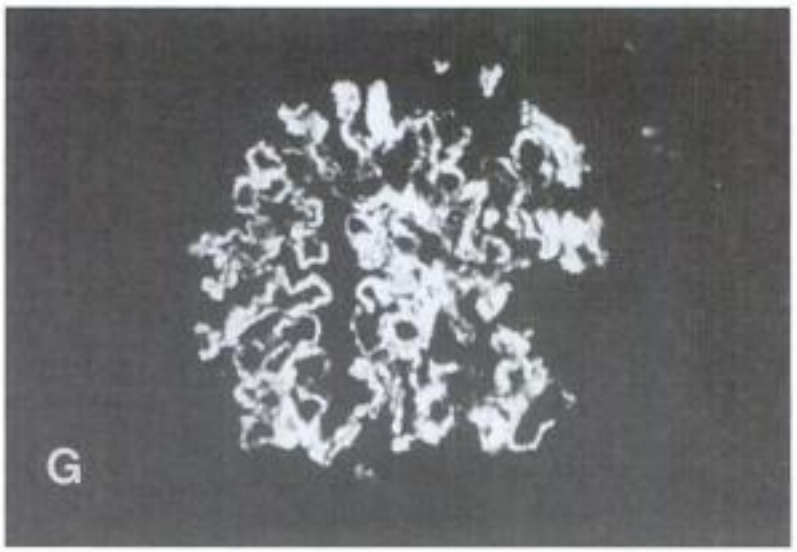
caractérise par la présence de dépôts organisés constitués de microtubules à paroi épaisse, de diamètre souvent supérieur à 30 nm, parfois disposés en faisceaux parallèles *(fig. 13.1c)*. Une forme particulière de glomérulopathie immunotactoïde, dénommée glomérulonéphrite avec dépôts organisés microtubulaires d'Ig monoclonale (GOMMID), a récemment été décrite, le plus souvent dans le contexte d'une leucémie lymphoïde chronique ou d'un lymphome apparenté. Des inclusions montrant la même organisation microtubulaire et contenant la même sous-classe d'IgG et le même type de chaîne légère que les dépôts rénaux sont alors souvent détectées dans le cytoplasme des lymphocytes leucémiques.

Dans les glomérulonéphrites fibrillaires, les lésions les plus fréquentes sont la prolifération mésangiale et la glomérulonéphrite membranoproliférative. Des croissants glomérulaires sont observés dans 25 % des cas environ. L'étude en immunofluorescence montre principalement des dépôts d'IgG (d'isotype G4 dans une série) prédominant dans le mésangium. Des dépôts monotypiques, le plus souvent IgG κ, sont détectés dans moins de 20 % des biopsies. En microscopie électronique, les fibrilles ont une disposition aléatoire et leur diamètre varie de 12 à 22 nm, alors que le diamètre des fibrilles d'amylose est généralement inférieur à 10 nm, mais ce critère quantitatif ne suffit pas à faire la distinction entre les deux maladies.

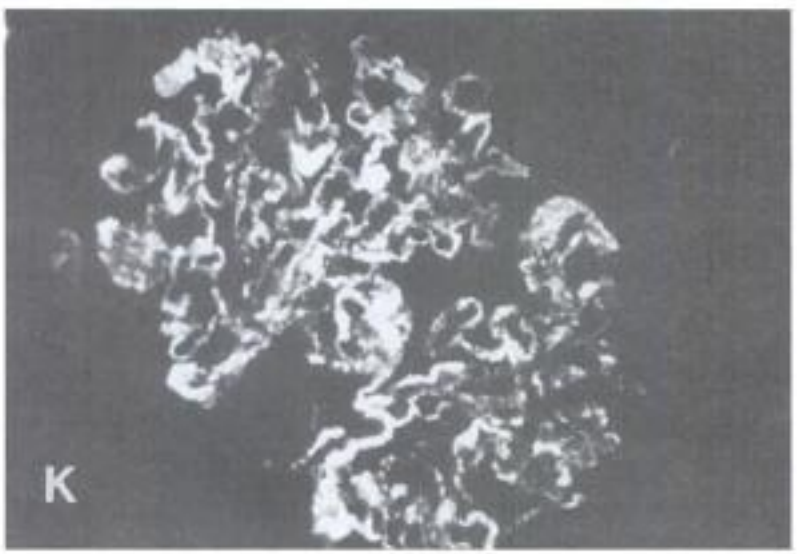
Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

a



b



c

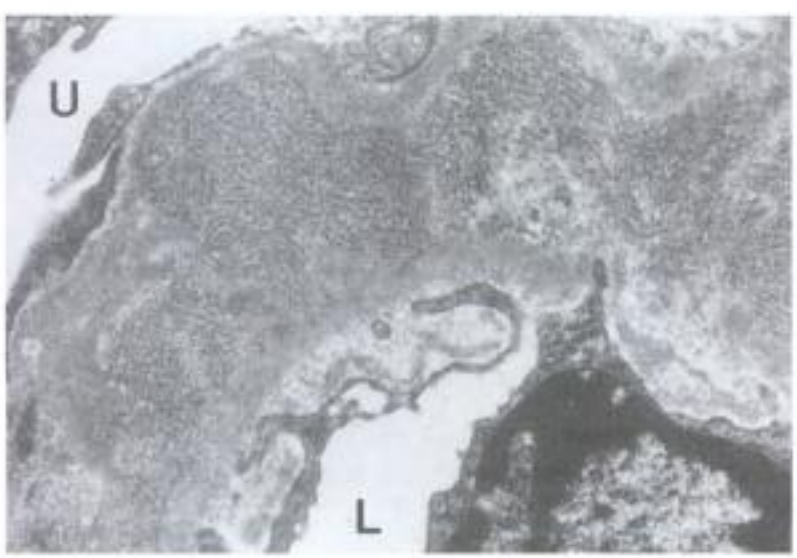


Figure 13.1 – Glomérulopathie immunotactoïde. Les dépôts observés dans cette forme atypique de glomérulonéphrite extramembraneuse sont colorés exclusivement par les antisérums anti-γ (**a**) et anti-κ (**b**). (**c**) Photographie au microscopie électronique de la membrane basale montrant la structure microtubulaire des dépôts sous-épithéliaux.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

II Aspects cliniques

La prévalence de ces glomérulonéphrites dans les biopsies de rein non transplanté chez l'adulte est d'environ 1 %, la même que celle des glomérulonéphrites par anticorps anti-membrane basale glomérulaire. Elle est probablement sous-estimée car la grande majorité des biopsies ne sont pas examinées au microscope électronique.

L'âge des patients varie entre 10 et 80 ans, avec un maximum d'incidence entre 40 et 60 ans. La glomérulopathie immunotactoïde est deux fois plus fréquente chez l'homme alors que la glomérulopathie fibrillaire a une égale fréquence dans les deux sexes.

Les manifestations rénales initiales sont la protéinurie, souvent néphrotique, l'hématurie microscopique et l'hypertension artérielle. Une insuffisance rénale progressant rapidement vers le stade terminal survient chez environ la moitié des patients suivis plus de 2 ans. Une glomérulonéphrite rapidement progressive est plus fréquemment observée en cas de glomérulonéphrite fibrillaire, celle-ci étant plus souvent associée à la formation de croissants.

Bien que les dépôts fibrillaires soient presque toujours restreints au rein, des dépôts similaires ont été observés dans la paroi des capillaires alvéolaires chez des malades présentant un syndrome pneumorénal, et dans la peau chez un malade ayant une vascularite cutanée leucocytoclasique. Ces observations suggèrent que le processus pathologique peut être systémique.

III Diagnostic hématologique

Les deux types de glomérulonéphrite diffèrent également par la fréquence de leur association avec une dyscrasie plasmocytaire qui semble plus grande chez les malades ayant une glomérulopathie immunotactoïde, comme en atteste le caractère monotypique des dépôts observés chez 50 à 80 % des patients. Cependant, il est difficile d'établir avec précision la prévalence respective dans la littérature des dépôts monotypiques et des Ig monoclonales circulantes dans ces deux entités car l'étude des biopsies en immunofluorescence est souvent incomplète, les données sériques et urinaires incertaines, et qui plus est, les malades ayant une dysprotéinémie ont été exclus *a priori* de plusieurs séries. Dans certains cas, une infection chronique par le virus de l'hépatite C est associée aux glomérulonéphrites fibrillaires et immunotactoïdes.

IV Evolution et traitement

Un traitement associant des corticoïdes et du cyclophosphamide par voie intraveineuse a été donné avec des résultats variables chez des patients ayant une glomérulonéphrite fibrillaire à croissants. Chez ceux atteints d'une glomérulopathie immunotactoïde, spécialement dans le sous-groupe avec dépôts monotypiques, la chimiothérapie et/ou la corticothérapie permettent souvent d'obtenir une rémission du syndrome néphrotique parallèlement au contrôle de la maladie hématologique quand celle-ci est présente.

Une transplantation rénale a été effectuée chez un petit nombre de patients seulement, et la maladie a récidivé chez plusieurs d'entre eux.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

V Physiopathologie

La cause des glomérulonéphrites fibrillaires n'est pas connue. La formation de fibrilles peut être secondaire au dépôt d'Ig habituellement polyclonales, ou de complexes immuns qui sont ensuite capables de former des structures organisées. La prévalence des dépôts d'IgG4 dans les dépôts des patients ayant une glomérulonéphrite fibrillaire est d'un grand intérêt. Bien que les dépôts ne soient pas monoclonaux, ce matériel protéique de spécificité isotypique restreinte, très anionique, peut faciliter la formation de fibrilles. La substance amyloïde P a également été détectée dans les fibrilles. Des cryoprécipités fibrillaires constitués de complexes Ig-fibronectine ont récemment été décrits dans le sérum d'un patient atteint d'une glomérulonéphrite fibrillaire, ce qui suggère que des précurseurs circulants peuvent conduire à la formation de dépôts fibrillaires.

Les mécanismes des dépôts observés dans le rein et les lymphocytes de malades atteints de glomérulopathie immunotactoïde sont également mal compris. L'analyse des Ig monoclonales, au niveau de la protéine et de l'ARNm, n'a pas permis de mettre en évidence d'anomalie de taille chez deux patients. On ne sait pas si la cristallisation observée dans les lymphocytes et le glomérule est la conséquence de propriétés physicochimiques particulières de l'Ig monoclonale, ou de sa réactivité avec un épitope partagé par le lymphocyte et le rein. Ces propriétés peuvent également rendre compte de la disparition rapide de l'Ig de la circulation, et de la récidive des dépôts sur le greffon rénal.

Ouvrages de référence

Alpers CE. Immunotactoid (microtubular) glomerulopathy : an entity distinct from fibrillary glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 1992 ; 19 : 185-91.

Fogo A, Qureshi N, Horn RG. Morphologic and clinical features of fibrillary glomerulonephritis *versus* immunotactoid glomerulopathy. Am J Kidney Dis 1993 ; 22 : 367-77.

Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Current concepts in renal pathology. The fibrillary glomerulopathies. Am J Kidney Dis 1994 ; 23 : 751-65.

Pronovost PH, Brady HR, Gunning ME, Espinoza O, Rennke HG. Clinical features, predictors of disease progression and results of renal transplantation in fibrillary immunotactoid glomerulopathy. Nephrol Dialys Transplant 1996 ; 11 : 837-42.

Touchard G, Preud'homme JL, Bauwens M, Goujon JM, Aucouturier P, Patte D. Les glomérulopathies à dépôts organisés microtubulaires d'immunoglobulines monoclonales : un nouveau modèle de dépôt d'immunoglobulines monoclonales dans le cadre des glomérulopathies fibrillaires et immunotactoïdes. Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1993 : 139-64.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 14

Amylose immunoglobulinique

Pierre Ronco, Jean-Pierre Venetz, Pierre Aucouturier, Jean-Louis Preud'homme

On connaît depuis très longtemps l'amylose, mais il n'y a guère que 25 ans que Glenner *et al.* ont démontré que le principal constituant protéique des fibrilles amyloïdes extraites du foie et de la rate de deux malades souffrant d'amylose systémique avait une séquence aminoterminale identique à celle de chaînes légères (CL) d'immunoglobulines (Ig). Ces auteurs ont également montré la possibilité de générer *in vitro* des fibrilles par digestion protéolytique de certaines CL monoclonales humaines, démontrant ainsi leur tendance à former la substance amyloïde. Cela a conduit à la dénomination d'amylose-AL (A pour amylose et L pour CL selon une nomenclature maintenant classique). Plus récemment, la description d'un cas d'amylose systémique où la substance amyloïde était composée d'une chaîne lourde (CH) monoclonale a permis d'isoler l'amylose-AH (H pour chaîne lourde, ou *heavy*) et a étendu aux CH le concept du rôle des chaînes d'Ig dans l'amylose. En conséquence, le terme général d'amylose immunoglobulinique paraît approprié. Toutefois, puisque l'amylose-AH paraît être exceptionnelle (seuls deux cas ont été rapportés à ce jour), nous continuerons à utiliser le terme d'amylose-AL, qui est passé dans le langage courant.

L'amylose-AL est toujours en rapport avec une prolifération monoclonale de cellules de la lignée B, manifestement maligne ou apparemment bénigne. Il existe une population médullaire sécrétant des CL monoclonales dans tous les cas étudiés avec suffisamment de précision. Au contraire des autres complications viscérales en rapport avec la sécrétion de CL d'Ig, le clone proliférant de la majorité des malades reste limité et n'est souvent détectable que par une étude minutieuse des cellules médullaires en immunofluorescence (IF), les plasmocytes médullaires étant présents en pourcentage normal ou légèrement élevé. Cette observation suggère que la masse plasmocytaire nécessaire à l'expression clinique de la maladie est moins importante dans les formes primitives d'amylose que dans les formes primitives de maladie des dépôts d'Ig monoclonale *(voir 12)*.

L'amylose-AL est certainement une des complications les plus graves des prolifératons plasmocytaires. Les seuls traitements ayant montré une relative efficacité à ce jour sont ceux (chimiothérapie) dirigés contre la prolifération. Néanmoins, des considérations structurales et physiopathologiques susceptibles d'ouvrir de nouvelles approches thérapeutiques conduisent à considérer l'amylose-AL à l'intérieur de l'entité plus vaste des amyloses : les dépôts observés dans l'amylose-AL ont les caractéristiques générales des « β-fibrilloses », y compris l'entassement régulier de feuillets β perpendiculaires à l'axe du filament et la présence, comme dans toutes les variétés d'amylose, du composant P et de glycosaminoglycanes. Les mécanismes physiques en cause dans l'amylose immunoglobulinique sont probablement analogues à ceux qui ont été évoqués dans d'autres variétés

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

d'amylose. Toutefois, la très grande variabilité des précurseurs protéiques, les chaînes d'Ig monoclonales en cause étant différentes chez chaque malade, fait de l'amylose-AL un membre très particulier de cette famille de maladies.

I Caractéristiques générales des amyloses et aspects lésionnels

Le terme « amylose » désigne une famille de maladies définies par des critères morphologiques. Ces maladies sont caractérisées par le dépôt dans les espaces extracellulaires d'un matériel composé de fibrilles agrégées, linéaires, non ramifiées, et de longueur indéfinie. Chaque fibrille amyloïde est faite de deux filaments enroulés de 3 nm de large, ayant une configuration en feuillets β-plissés antiparallèles.

Les amyloses incluent des maladies aussi diverses que la maladie d'Alzheimer, des neuropathies périphériques familiales, des affections inflammatoires et tumorales. Ces amyloses diffèrent essentiellement par la nature du précurseur protéique et sont classifiées selon celle-ci *(tab. 14.1)*. En plus du précurseur protéique, plusieurs composants sont détectés dans tous les types d'amylose. D'une part, des glycosaminoglycanes (GAG) sont étroitement associés aux fibrilles amyloïdes, quelle que soit leur origine. Les GAGs sont des chaînes polysaccharidiques composées d'unités répétitives d'acide uronique et d'hexosamine fixées sur un noyau protéique, formant ainsi des protéoglycanes qui sont des constituants importants des matrices extracellulaires. Les protéoglycanes, principalement à héparan-sulfate, pourraient interagir avec les précurseurs amylogéniques et induire ou stabiliser la structure β-plissée des feuillets amyloïdes. D'autre part, le composant P (SAP pour *serum amyloid P component*) a un double intérêt, physiopathologique et diagnostique. C'est une lectine de structure β-plissée, calcium-dépendante. En présence de calcium, elle est remarquablement résistante à la protéolyse ; en revêtant les fibrilles

Tableau 14.1 – Classification des amyloses les plus fréquentes.

Type	Précurseur protéique	Organes atteints*	Syndrome clinique associé
AL (AH)	Chaîne légère (lourde) d'Ig	Reins, foie, cœur, rate, vaisseaux, poumon, tube digestif, nerfs, langue	Amylose systémique, rarement localisée (orbitaire)
Aβ2-m	β2-microglobuline	Squelette, synoviale, muscles, cœur	Amylose associée à l'hémodialyse
AA	Apolipoprotéine SAA	Rate, foie, reins	Amylose systémique « secondaire », maladie périodique
ApoA1	Apolipoprotéine A1	Nerfs	Neuropathie périphérique
ATTR	Transthyrétine	Système nerveux, reins, thyroïde, cœur	Neuropathie amyloïde familiale (portugaise), amylose sénile systémique
AGel	Gelsoline	Multiples, par atteinte vasculaire	Amylose héréditaire finlandaise
Aβ	Protéine β-amyloïde	Cerveau	Maladie d'Alzheimer, syndrome de Down
AprP	Prion P	Cerveau	Maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies spongiformes
A Cys	Cystatine C	Cerveau et autres tissus	Angiopathie amyloïde héréditaire de type islandais
AIAPP	Polypeptide amyloïde des îlots	Pancréas	Insulinome, diabète de type II
A Cal	Procalcitonine	Thyroïde	Cancer médullaire de la thyroïde

* Seules les atteintes les plus fréquentes sont indiquées.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

amyloïdes, elle pourrait empêcher leur catabolisme. Son affinité élevée pour la substance amyloïde a été à l'origine de la scintigraphie à la substance P radio-iodée dont l'objectif est d'apprécier l'extension et l'évolution des dépôts d'amylose. Cet examen est cependant actuellement impossible en France pour des raisons de sécurité virale. L'élucidation de la structure de la substance P et de son rôle dans la protection des fibrilles amyloïdes de la digestion enzymatique pourrait déboucher sur des inhibiteurs compétitifs de la formation des dépôts.

La conformation unique des fibrilles amyloïdes constituées de l'empilement de feuillets β-plissés est responsable des propriétés morphologiques et tinctoriales communes à tous les types d'amylose. En microscopie optique, les dépôts sont extracellulaires, éosinophiles et métachromatiques. Après coloration par le rouge Congo, leur teinte est rosée, et ils apparaissent biréfringents en lumière polarisée, donnant la coloration vert pomme caractéristique *(fig. 14.1a)*. La métachromasie est aussi observée avec le crystal violet qui colore les dépôts en rouge.

En raison de l'hétérogénéité des maladies amyloïdes, dont le diagnostic précis influence le traitement et le pronostic, il est indispensable d'examiner les prélèvements tissulaires de façon systématique à l'aide d'antisérums spécifiques des protéines précurseurs, le plus souvent par les techniques d'immunofluorescence *(fig. 14.1b)*. Cependant, dans des cas rares d'amylose-AL, cet examen peut être pris en défaut en raison de l'absence ou de la faible accessibilité au sein des fibrilles des épitopes de chaînes légères.

En microscopie électronique, les dépôts sont caractérisés par des fibrilles non branchées, orientées au hasard, d'un diamètre de 8 à 15 nm.

II Epidémiologie et aspects cliniques de l'amylose-AL

L'incidence de l'amylose-AL est de 9 cas par million par année. L'amylose-AL est devenue plus fréquente que l'amylose-AA dans les pays développés en raison de l'usage intensif des antibiotiques et de la diminution d'incidence de la tuberculose. L'épidémiologie de l'amylose-AL « primaire » n'est pas différente de celle du myélome. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 64 ans chez les patients qui n'ont pas de myélome avéré. Une minorité, probablement moins de 25 % des patients atteints d'amylose-AL, ont une maladie immunoproliférative, le plus souvent un myélome, beaucoup plus rarement une maladie de Waldenström. Réciproquement, des dépôts amyloïdes sont détectés chez environ 10 % des malades myélomateux, et leur prévalence atteint 20 % en cas de myélome à chaînes légères. En fait, la prévalence réelle du myélome dépend des critères diagnostiques utilisés, différents en France et aux Etats-Unis.

A Signes inauguraux

Les principaux symptômes cliniques au moment du diagnostic sont l'asthénie et l'amaigrissement *(tab. 14.2)*. Si l'on excepte les douleurs osseuses, il n'y a pas de différence dans la prévalence des symptômes initiaux entre les amyloses avec et sans myélome. Le syndrome néphrotique, l'hypotension orthostatique, et la neuropathie périphérique sont, en revanche, plus fréquents chez les malades ayant une amylose-AL sans myélome que chez les malades myélomateux *(tab. 14.3)*. L'insuffisance rénale est habituellement associée à une augmentation de taille des reins. L'hypertension artérielle est inhabituelle. La protéinurie, composée en majorité d'albumine, est isolée, sans hématurie. Cette dernière devrait faire rechercher une lésion des voies urinaires. Une protéinurie importante, aggravant l'état nutritionnel des malades, persiste habituellement jusqu'au stade d'insuffisance rénale terminale.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

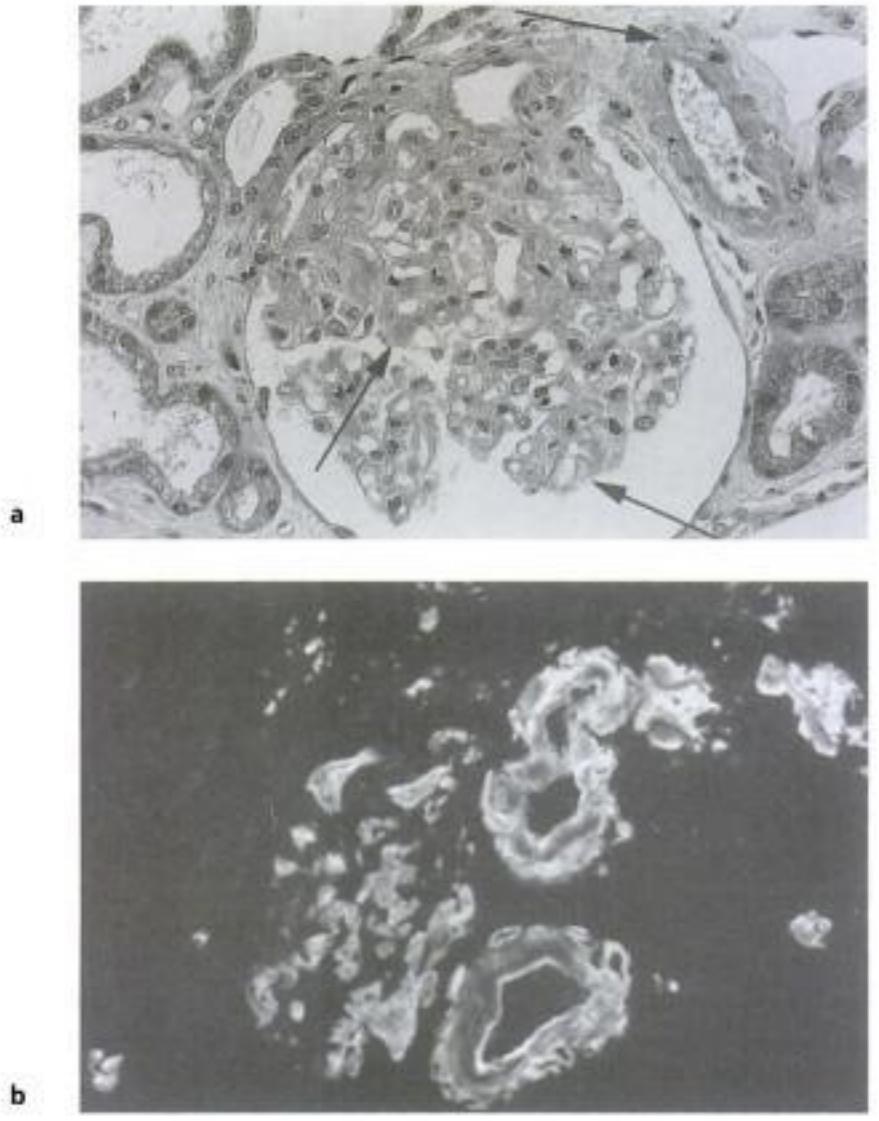


Figure 14.1 – Dépôts glomérulaires et artériolaires d'amylose. **(a)** Coloration par l'hématoxyline-éosine ; **(b)** Immunofluorescence obtenue avec un anticorps anti-λ, confirmant la présence de chaînes légères λ dans les dépôts.

B Manifestations cliniques

Elles sont le reflet de l'atteinte multiviscérale.

Outre l'atteinte rénale, discutée ci-dessus, il existe chez la plupart des malades atteints d'amylose-AL une atteinte cardiaque notable. Une cardiomyopathie restrictive est le principal signe inaugural dans près d'un tiers des cas et elle est la cause du décès dans environ la moitié des cas. Elle est due à l'infiltration amyloïde des parois ventriculaires et du septum, reconnue par l'échocardiographie. L'insuffisance cardiaque congestive qui en résulte peut être sensible à la digoxine et aux agents bloquants des canaux calciques. L'amylose peut aussi induire une arythmie et une maladie du sinus. Syndrome angineux et infarctus myocardique peuvent être secondaires à des dépôts amyloïdes des artères coronaires.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 14.2 – Principales données cliniques et biologiques observées initialement chez 474 malades atteints d'une amylose-AL prouvée (d'après Kyle et Gertz).

Symptômes initiaux		**Données biologiques et hématologiques**	
Fatigue	62 %	Plasmocytose médullaire > 6 %	56 %*
Perte de poids	52 %	Anémie (Hb < 10 g %)	11 %
Purpura	15 %	Créatininémie ⩾ 120 µmol/L	45 %
Douleurs osseuses	5 %	Phosphatases alcalines élevées	26 %
Syndrome hémorragique	3 %	Calcémie > 2,75 mmol/L	2 %
Signes physiques		Protéinurie ⩾ 1 g/j	55 %
Hépatomégalie	24 %	PBJ urinaire	73 %**
Macroglossie	9 %	– de type κ	23 %
Rate palpable	5 %	– de type γ	50 %
Lymphadénopatie	3 %		

PBJ : protéine de Bence-Jones.
* 15 % des patients ont un myélome.
** Sur 429 patients.

Tableau 14.3 – Principaux syndromes observés chez 229 malades au moment du diagnostic d'amylose-AL (d'après Kyle et Greipp).

Syndromes	**En l'absence de myélome (182 patients)**	**Myélome (47 patients)**
Syndrome néphrotique	37 %	13 %
Syndrome du canal carpien	21 %	38 %
Insuffisance cardiaque congestive	23 %	23 %
Neuropathie périphérique	20 %	6 %
Hypotension orthostatique	16 %	4 %

L'atteinte du tractus gastro-intestinal est commune dans l'amylose-AL. Elle peut entraîner des troubles de la motilité digestive (souvent secondaires à une neuropathie autonome), une malabsorption, des perforations, des hémorragies ou une obstruction intestinale. La macroglossie s'observe chez environ un cinquième des malades. Elle peut être suffisamment importante pour gêner l'alimentation et obstruer les voies aériennes. L'hématomégalie est un symptôme initial dans un tiers des cas, mais la fonction hépatique reste généralement peu perturbée. Un hyposplénisme, en général associé à une splénomégalie, peut occasionnellement se rencontrer.

Une neuropathie périphérique survient dans un cas sur cinq environ. Elle est en général responsable d'une polyneuropathie sensorielle douloureuse suivie plus tard de déficit moteur. Une neuropathie végétative cause d'hypotension orthostatique, d'une perte de la sudation, de troubles gastro-intestinaux, d'un dysfonctionnement vésical et d'impotence peut être isolée ou associée à la neuropathie périphérique. L'hypotension orthostatique est l'une des complications les plus invalidantes de l'amylose-AL, clouant au lit certains

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

malades. L'atteinte cutanée peut prendre la forme d'un purpura, typiquement péri-oculaire, d'ecchymoses, de papules, de nodules et de plaques atteignant en général la face et la partie supérieure du tronc. La substance amyloïde peut aussi infiltrer les articulations et simuler une synovite rhumatoïde ou une synovite asymétrique séronégative. L'infiltration des épaules peut être cause de douleurs sévères et d'un gonflement (signe de l'épaulette).

Une manifestation rare mais potentiellement grave de l'amylose-AL est une diathèse hémorragique acquise due à un déficit en facteur X et parfois aussi en facteur IX ou à une exagération de la fibrinolyse physiologique. Ce syndrome doit être systématiquement recherché avant toute biopsie d'organe profond. Il ne s'observe pas dans l'amylose-AA bien que des hémorragies graves puissent se rencontrer dans les deux types d'amylose, AA et AL, en l'absence de coagulopathie identifiable, en raison de dépôts vasculaires disséminés. De fait, l'amylose-AL peut infiltrer pratiquement tous les organes autres que le cerveau et elle peut donc être responsable de manifestations cliniques protéiformes.

C Protéinurie de Bence-Jones

Elle est habituelle mais pas constante. Dans l'étude la plus récente de la Mayo Clinic, la présence d'une PBJ urinaire était détectable par les techniques classiques (immunoélectrophorèse) dans 73 % des 429 échantillons d'urine étudiés, deux fois plus souvent de type λ que κ, au contraire du rapport λ/κ observé dans le myélome sans amylose. En utilisant des méthodes immunochimiques plus sensibles, une Ig monoclonale est détectée dans le sérum et/ou les urines chez près de 90 % des patients. Cependant, il reste une petite population de 10 % de malades chez lesquels une Ig monoclonale ne peut être mise en évidence dans le sérum et les urines, alors que la chaîne légère est déposée dans les tissus.

D Amylose « primaire »

C'est une réelle dyscrasie plasmocytaire. Dans la grande majorité des cas où les études médullaires ont été détaillées (immunofluorescence, expériences de biosynthèse), une population plasmocytaire monotypique a pu être mise en évidence chez les malades atteints d'amylose primaire, même en l'absence d'Ig monoclonale sérique et urinaire et d'anomalie quantitative ou cytologique des plasmocytes médullaires. Ces résultats indiquent que l'amylose primaire et l'amylose du myélome sont deux aspects d'une même entité. En réalité, la pathogénicité intrinsèque de la chaîne légère libre (qui est la protéine amyloïde précurseur) est très variable, si bien que la maladie s'exprime dans le contexte de masses « tumorales » très différentes. La maladie amyloïde est responsable des principaux symptômes chez la plupart des patients, quelle que soit leur maladie hématologique. En fait dans l'amylose-AL, la « malignité » clinique est conférée plus par la pathogénicité de la chaîne légère monoclonale que par la nature de l'hémopathie sous-jacente.

E Formes localisées d'amylose-AL

Dans certains cas, la maladie se présente comme une atteinte prédominante d'un organe qui fait découvrir une amylose systémique ou comme une atteinte vraiment localisée. Dans ces formes localisées, la présence de plasmocytes monotypiques a parfois été démontrée *in situ*, mais la recherche d'autres localisations n'a pas toujours été extensive. Les principales localisations sont les voies aériennes inférieures et le parenchyme pulmo-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

naire, où l'atteinte est souvent nodulaire, la peau, où l'aspect clinique est assez variable (amyloses lichénoïde, maculaire, biphasique et nodulaire), les voies urinaires, l'orbite, les ganglions, etc. La symptomatologie peut parfois simuler une vascularite, comme la maladie de Horton.

III Diagnostic

L'amylose-AL peut être découverte de façon inopinée à l'occasion d'une biopsie d'organes divers. Par ailleurs, certains signes cliniques peuvent donner une forte indication diagnostique. Par exemple, le purpura cutané péri-orbitaire et la macroglossie sont à eux seuls hautement évocateurs d'amylose-AL. De plus, un syndrome du canal carpien, une neuropathie périphérique et végétative, une albuminurie supérieure à 1 g/j et/ou une cardiomyopathie restrictive sont des manifestations qui doivent faire rechercher une amylose-AL, que les malades aient ou non une Ig monoclonale sérique et/ou urinaire.

La confirmation du diagnostic repose sur l'examen histologique des tissus atteints. Cette étape indispensable peut être réalisée par une biopsie gingivale ou des glandes salivaires labiales, par une biopsie rectale, à condition que l'échantillon prélevé contienne des vaisseaux sous-muqueux au niveau desquels les dépôts amyloïdes se localisent précocement, ou par aspiration de la graisse abdominale. Lorsque ces explorations ne sont pas concluantes, on pratique en général une biopsie rénale. Comme souligné plus haut, il importe d'exclure préalablement un déficit acquis en facteur IX ou X et de garder en mémoire l'existence d'un risque hémorragique accru chez tous les malades atteints d'amylose systémique en raison des dépôts amyloïdes vasculaires disséminés.

L'examen histologique vise à la mise en évidence de dépôts microscopiques dans les tissus atteints. La coloration par le rouge Congo et son interprétation doivent être effectuées avec le plus grand soin. Une étude immunohistochimique à l'aide d'anticorps spécifiques anti-chaîne κ et anti-chaîne γ doit être effectuée systématiquement. Elle est le plus souvent réalisée sur coupes congelées, si bien qu'un prélèvement pour congélation dans l'azote doit systématiquement être associé au prélèvement standard fixé pour l'examen au microscope optique après coloration. Dans certains cas où les dépôts sont très peu abondants, le diagnostic repose sur l'examen au microscope électronique.

IV Evolution et traitement

L'amylose-AL compte parmi les complications les plus sévères des prolifération plasmocytaires.

A Survie et facteurs pronostiques

La survie est courte et plusieurs facteurs pronostiques ont été déterminés. La survie médiane des 229 malades de la série de la Mayo Clinic rapportés par Kyle et Greipp en 1983 était de 12 mois, avec moins de 25% de patients encore en vie à 3 ans. La survie était plus courte en cas de myélome (5 mois), d'insuffisance cardiaque congestive (6 mois), d'hypotension orthostatique (9 mois) et de malabsorption (7,7 mois), qui sont autant d'indications d'une maladie étendue. Elle était plus longue en cas de syndrome néphrotique (17 mois), de syndrome du canal carpien (31 mois) et de neuropathie péri-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

phérique (56 mois). L'atteinte cardiaque, responsable d'insuffisance cardiaque et de troubles du rythme, conduisait à au moins 40 % des décès. Dans 20 % des cas, l'évolution fatale n'a pu être rattachée qu'à l'amylose en général, c'est-à-dire à une détérioration progressive de l'état des malades due à des dépôts amyloïdes extensifs. Dans une analyse multivariable des facteurs pronostiques, Kyle *et al.* ont montré que l'insuffisance cardiaque congestive, la protéinurie de Bence-Jones, l'hépatomégalie et l'existence d'un myélome patent étaient les principaux facteurs affectant péjorativement la survie pendant la première année après le diagnostic. Après cette première année, tous les malades atteints d'amylose systémique sévère étaient décédés, et la concentration sérique de créatinine, le myélome, l'hypotension orthostatique et l'Ig monoclonale sérique se sont avérés être les paramètres les plus importants affectant la survie ultérieure. En revanche, les variables qui avaient une importance pronostique pendant la première année apparaissaient d'importance négligeable dans la prédiction de la survie ultérieure. Ces données doivent être soigneusement prises en considération dans des analyses rétrospectives d'essais thérapeutiques et dans l'élaboration de nouveaux essais qui devraient comporter une stratification des malades fondée sur les principaux traits pathologiques.

B Chimiothérapie : logique mais d'évaluation difficile

La seule arme thérapeutique reste aujourd'hui la chimiothérapie, dirigée contre le clone plasmocytaire producteur de l'Ig amylogène et visant à réduire la sécrétion de cette molécule. Cette approche thérapeutique reste cependant controversée dans l'amylose-AL primitive, en dehors du myélome, car celle-ci serait moins sensible à la chimiothérapie conventionnelle. En 1997, le groupe de la Mayo Clinic a publié la première étude prospective randomisée comparant chez 220 patients l'efficacité de trois protocoles thérapeutiques : melphalan et prednisolone, melphalan et prednisolone plus colchicine, colchicine administrée en monothérapie. La survie médiane après randomisation était respectivement de 18 mois, 17 mois, et 8,5 mois dans les trois groupes, permettant d'exclure un effet bénéfique de la colchicine. La chimiothérapie alkylante associée à la corticothérapie est donc d'un bénéfice indiscutable mais limité quand la population de malades est envisagée en bloc. Elle semble particulièrement avantageuse chez les malades qui ont une atteinte cardiaque majeure. Chez les patients néphrotiques analysés antérieurement par le même groupe, un taux normal de créatinine sérique et l'absence d'anomalie échocardiographique étaient associés à un taux de réponse élevé à la chimiothérapie (39 %), défini par une diminution de 50 % de la protéinurie en l'absence d'augmentation de la créatininémie. Il est cependant essentiel de peser les bénéfices et les risques de la chimiothérapie car une proportion significative de patients (environ 25 % de répondeurs) meurent de dysmyélopoïèse ou de leucémie aiguë causées par une exposition prolongée au melphalan.

En raison des résultats prometteurs, chez les malades myélomateux, de la chimiothérapie intensive reposant sur le melphalan à haute dose associée à la greffe de moelle autologue ou de cellules souches périphériques, cette approche thérapeutique a récemment été utilisée dans l'amylose-AL sans myélome avec des résultats préliminaires intéressants. Des essais randomisés sont cependant indispensables pour démontrer la supériorité du traitement intensif sur la chimiothérapie conventionnelle.

Les résultats de la chimiothérapie dans l'amylose sont difficiles à documenter car on ne sait pas mesurer la quantité d'amylose déposée chez un malade donné. La rémission du syndrome néphrotique ne signifie pas nécessairement que les dépôts ont disparu, et leur extension progressive peut s'observer alors que les symptômes cliniques et biologiques s'amendent.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

C Dialyse et transplantation

La plupart des études portant sur l'évolution clinique des patients en dialyse incluent les amyloses-AA et AL. Le pourcentage de survie des patients est bas, mais ne semble pas différent de celui des patients ne nécessitant pas la dialyse. Il chute de 66 à 72 % à 1 an, à 30 à 44 % à 5-6 ans selon les séries. Le pourcentage de survie des patients traités par dialyse péritonéale est semblable à celui des patients en hémodialyse.

L'amylose cardiaque est le principal facteur prédictif péjoratif de survie chez les patients atteints d'amylose-AL en hémodialyse, et les décès d'origine cardiaque représentent la principale cause de mortalité chez ces patients.

La prise en charge des malades est également souvent rendue difficile par d'autres complications telles que l'hypotension orthostatique, les hémorragies digestives, la diarrhée chronique, et les difficultés de création et de maintien des abords vasculaires. Il a donc été suggéré que la dialyse péritonéale pourrait avoir des avantages sur l'hémodialyse puisqu'elle évite les problèmes d'abord vasculaire et les chutes tensionnelles au cours des séances d'hémodialyse. Néanmoins, elle s'accompagne d'une perte protéique dans le dialysat, pouvant ainsi majorer l'état de dénutrition.

On ne dispose que de peu d'informations sur le devenir des malades ayant une amylose-AL après transplantation, parce que les séries publiées jusqu'à présent incluent beaucoup de patients avec une amylose-AA. Cependant, le pronostic des patients ayant une amylose-AL ne semble pas différer de celui des patients ayant une amylose-AA.

V Physiopathologie

A Mécanismes généraux de la fibrillogenèse

La formation de la substance amyloïde peut être la conséquence de plusieurs mécanismes distincts modifiant la protéine précurseur, qu'il s'agisse par exemple de protéolyse ou de modifications conformationnelles. La protéolyse est une étape préalable indispensable à la formation des fibrilles dans plusieurs types d'amylose. Dans l'amylose-AA systémique, la digestion de l'extrémité C-terminale d'une apolipoprotéine participant à la phase aiguë de la réaction inflammatoire, la protéine SAA, produit un peptide fibrillogène de 5 à 10 kD. Les cellules phagocytaires, en particulier les macrophages, jouent un rôle central dans cette maladie en assurant le métabolisme du précurseur dans les lysosomes. Dans d'autres formes d'amylose impliquant la transthyrétine ou les chaînes légères d'Ig, une protéolyse partielle a été mise en évidence, mais elle pourrait intervenir après la fibrillogenèse.

Les études récentes suggèrent que l'amylogenèse est le résultat d'un processus de polymérisation d'un noyau initial ordonné. Il semble que la formation de ce noyau soit l'étape initiale et limitante, suivie par l'addition de monomères qui, dans des conditions thermodynamiques favorables, conduit à l'élongation des fibrilles.

B Pathogénie de l'amylose à chaînes légères

Les propriétés qui déterminent le caractère amylogène des chaînes légères d'Ig sont d'identification difficile en raison de l'extrême hétérogénéité de ces chaînes qui diffèrent toutes les unes des autres par leurs régions variables, si bien que chaque patient est unique du point de vue de la structure de la chaîne déposée. Certaines caractéristiques communes peuvent cependant être dégagées : tout d'abord, la sur-représentation de l'iso-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

type λ, qui est deux à quatre fois plus fréquent que l'isotype κ ; ensuite, la sur-représentation du sous-groupe de variabilité $V_{\gamma VI}$ qui n'est exprimé que dans les chaînes γ des Ig amylogènes (toutes les chaînes $V_{\gamma VI}$ sont amylogènes ; cependant, la réciproque n'est pas vraie) ; enfin, la présence d'acides aminés particuliers à certaines positions dans la séquence des régions variables des chaînes amylogènes κ ou γ. Ces acides aminés ont pu être identifiés grâce à la compilation des séquences d'environ 200 chaînes légères associées à différentes maladies.

En outre, l'aptitude des chaînes légères à former des dépôts d'amylose est fréquemment associée à la présence dans l'urine de fragments de chaîne légère de faible masse moléculaire, et à un point isoélectrique bas. Ces caractéristiques associées à l'isotype de la chaîne légère peuvent permettre de prédire, dans une certaine mesure, le caractère amylogène ou non amylogène d'une chaîne légère.

L'analyse de la structure des fibrilles d'amylose-AL extraites des tissus a montré que la région variable était le composant principal mais non exclusif de ces fibrilles. Le domaine constant est fréquemment absent en partie ou en totalité, si bien que dans la plupart des cas, la protéine extraite est constituée du domaine variable et d'une partie de la région constante. Cependant, la plupart des études ont été réalisées après autopsie, ce qui suggère que la digestion partielle du domaine constant pourrait être un artéfact. La question du rôle de la protéolyse dans la formation des fibrilles d'amylose-AL reste en suspens. D'une part, des fragments de chaîne légère sont sécrétés *in vitro* par les cellules de la moelle osseuse de patients ayant une amylose-AL, contrairement aux observations faites chez les patients sans amylose, mais ces fragments pourraient être le résultat d'une synthèse anormale ou d'un processus protéolytique, ou des deux phénomènes à la fois. D'autre part, plusieurs observations indiquent que les chaînes légères intactes peuvent avoir un potentiel amylogène.

La structure tridimensionnelle d'un dimère de chaîne légère (protéine Mcg) isolé des urines d'un patient ayant une amylose-AL a été élucidée grâce à la cristallographie aux rayons X. La combinaison des régions déterminant la complémentarité des deux sous-unités du dimère Mcg reproduit un site de fixation à l'antigène doté d'affinité vis-à-vis de certains haptènes. D'autres chaînes légères de patients ayant une amylose-AL sont capables de fixer l'haptène DNP-lysine, une propriété qui n'est pas retrouvée chez les malades n'ayant pas d'amylose. Les chaînes légères amylogènes ont des constantes de dimérisation élevées. Leur comportement, qui ressemble à celui d'un anticorps, peut être impliqué dans leur pathogénicité. Ainsi, l'affinité particulière d'une chaîne légère pour un composant de la matrice extracellulaire pourrait être à l'origine d'un noyau à partir duquel se produirait le processus d'élongation de la fibrille.

A partir de ces résultats, un modèle en trois étapes a été proposé :
— formation d'un dimère ;
— interaction dimère-dimère, impliquant différents types de liaison ;
— formation de fibrille résultant d'interactions latérales entre filaments proamyloïdes en voie d'élongation.

Ouvrages de référence

Comenzo RL, Vosburgh E, Falk RH, Sanchorawala V, Reisinger J, Dubrey S *et al.* Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis : survival and responses in 25 patients. Blood 1998 ; 91 : 3662-70.

Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL) : clinical and laboratory features in 229 cases. Mayo Clin Proc 1983 ; 58 : 665-83.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis : clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol 1995 ; 32 : 45-59.

Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ *et al.* A trial of three regimens for primary amyloidosis : colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. N Engl J Med 1997 ; 336 : 1202-7.

Preud'homme JL, Ganeval D, Grunfeld JP, Striker L, Brouet JC. Immunoglobulin synthesis in primary and myeloma amyloidosis. Clin Exp Immunol 1988 ; 73 : 389-94.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 15

Syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique

Zahir Amoura

I Données cliniques

A Généralités

Depuis 1960, 34 cas ont été rapportés, 13 de 1960 à 1980 et 21 de 1981 à 1993. La première publication française a été faite par Larcan *et al.* en 1969. La répartition géographique est ubiquitaire mais limitée aux pays dont les moyens techniques permettent le diagnostic.

Douze cas ont été rapportés aux Etats-Unis, 11 en France, 1 en Suède, Ecosse, Hollande, Brésil et Israël, et 3 en Espagne et Italie. Cette maladie atteint autant les hommes (18 cas) que les femmes (14 cas).

La plupart des patients n'ont aucun antécédent particulier, personnel ou familial. Le syndrome d'hyperperméabilité capillaire idiopathique (SHCI) est une maladie de l'adulte ; l'âge moyen lors du premier choc est de 42 ans, mais avec des extrêmes de 21 et 69 ans.

B Circonstances de survenue

Un syndrome viral précédant la crise hypotensive a été trouvé chez 16 patients. Il s'agit le plus souvent d'un syndrome pseudogrippal avec myalgies, rhinorrhée, asthénie, parfois diarrhée, ou une atteinte des voies aériennes supérieures. L'interprétation de ce syndrome est discutée : pour certains auteurs, il s'agirait d'un épisode infectieux pouvant jouer un rôle déclenchant de la crise ; pour d'autres, à l'inverse, ces symptômes sont considérés comme les manifestations très précoces de l'hyperperméabilité capillaire. Chez la femme, plusieurs accès ont été décrits en phase prémenstruelle, mais les interventions hormonales ou chirurgicales visant à supprimer les cycles menstruels n'ont pas prévenu la survenue d'autres chocs.

C Manifestations cliniques

Classiquement, le tableau clinique est caractérisé par deux phases : une phase de prodromes et une phase représentée par l'accès lui-même.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

1 Phase prodromique

Elle est marquée par un tableau clinique protéiforme. Ces signes surviennent en général quelques heures à quelques jours avant l'accès et comprennent :
— des signes généraux : asthénie, fébricule, sensation de malaise ou lipothymies, sueurs, myalgies, angoisse, irritabilité, céphalées ;
— des signes digestifs : douleurs abdominales, diarrhée ou constipation, ballonnement abdominal ;
— une atteinte des voies aériennes supérieures et ORL : rhinorrhée, congestion nasale et lacrymale, dysphonie, enrouement.

Ces signes prémonitoires se reproduisent souvent de façon similaire à chaque attaque chez un même malade et constituent pour certains auteurs les manifestations précoces de l'hyperperméabilité capillaire.

2 Phase aiguë

Elle est liée à la fuite des protéines hors du secteur vasculaire et se manifeste par des troubles tensionnels dont l'intensité est très variable, allant du simple malaise avec lipothymie au choc hypovolémique gravissime. L'accès majeur est un choc hypovolémique froid avec collapsus périphérique. La pression artérielle est effondrée, le pouls est accéléré, filant, la peau est froide, moite, marbrée. On retrouve une cyanose extrême des ongles et des extrémités. La diurèse chute progressivement.

Dans ce contexte, deux éléments cliniques sont importants et peuvent être évocateurs :
— la conscience du patient qui est en général parfaitement conservée, malgré l'effondrement de la pression artérielle ;
— l'apparition, dans ce contexte de choc, d'une infiltration tégumentaire et séreuse généralisée avec œdème du visage et des membres. Cette infiltration s'accompagne d'une prise de poids. L'infiltration des séreuses peut provoquer des manifestations digestives (vomissements, douleurs abdominales, tension abdominale, diarrhée hydrique) qui peuvent faire errer le diagnostic. L'œdème des muscles est responsable de myalgies et peut aboutir chez certains patients à un syndrome des loges avec compression nerveuse et rhabdomyolyse.

Fait important, cette infiltration œdémateuse épargne le poumon, expliquant l'absence d'œdème pulmonaire à la phase initiale du choc. La durée de l'accès varie entre quelques heures et quelques jours, avec un retour à l'état clinique initial.

La fin de l'accès est marquée par une régression complète des signes de collapsus avec souvent une polyurie.

La récidive est imprévisible, survenant à des intervalles très variables, de quelques jours à plusieurs années. De même, l'intensité des accès varie chez un même patient, des épisodes mineurs pouvant succéder à des chocs gravissimes.

3 Complications

Elles sont essentiellement le fait de l'état de choc et sont souvent le reflet de l'ischémie viscérale. A l'inverse, d'autres complications sont liées à l'infiltration des organes par l'œdème.

a Complications rénales

L'insuffisance rénale fonctionnelle, parfaitement réversible, est la règle lors des chocs hypovolémiques avec extravasation importante. Si l'état de choc se prolonge, le risque d'insuffisance rénale par nécrose tubulo-interstitielle apparaît. Des cas d'insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse majeure ont été rapportés.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

b Complications hépatiques

Une élévation des transaminases (avec enzymes musculaires normales) a été rapportée mais de façon inconstante. L'analyse histologique hépatique *post mortem* n'est pas contributive.

c Complications pulmonaires

Classiquement, l'atteinte pulmonaire est absente de la phase initiale des crises. Dans certains cas, une atteinte pulmonaire infectieuse est toutefois retrouvée comme facteur déclenchant. La complication pulmonaire la plus grave est l'œdème aigu du poumon qui se manifeste à la phase résolutive de l'accès lorsque les solutés de remplissage réintègrent le compartiment vasculaire.

Des cas d'œdème des voies aériennes supérieures ont été décrits ; ils représentent probablement une manifestation de l'hyperperméabilité capillaire.

d Complications cardiaques

L'insuffisance cardiaque peut avoir trois origines dans le SHCI : infiltration œdémateuse du myocarde, insuffisance coronaire liée à la chute de la pression aortique et augmentation de la viscosité par hémoconcentration. Des cas d'arythmie ventriculaire ont également été rapportés.

e Complications neurologiques

Les signes neuropsychiatriques (agitation, agressivité, irritabilité) constituent une des manifestations précoces du SHCI. Leur substratum physiopathogénique est inconnu.

L'état de conscience est remarquablement conservé au cours des chocs. Nous avons eu cependant connaissance d'un choc avec accident ischémique cérébral au cours d'une crise. Il est possible que l'hyperviscosité soit un des facteurs favorisants.

Devant l'apparition de céphalées, en phase résolutive, l'existence d'un œdème cérébral a été évoquée.

f Complications musculaires

L'infiltration œdémateuse des muscles est responsable de myalgies ne s'intégrant pas dans un syndrome pseudogrippal. L'augmentation de l'œdème intramusculaire entraîne une augmentation de la pression intracompartimentale qui peut parfois être responsable de véritables syndromes des loges.

A l'extrême, des rhabdomyolyses massives peuvent apparaître avec insuffisance rénale secondaire. L'existence de myalgie ou l'augmentation des créatines phosphokinases musculaires doivent rendre le remplissage extrêmement prudent car il peut aggraver, en majorant l'œdème interstitiel, l'atteinte musculaire.

II Examens complémentaires

A Examens biologiques

Certaines de ces anomalies ne sont présentes que pendant les crises :

— l'hémogramme met en évidence une hémoconcentration expliquée par une exhémie plasmatique. Cette élévation peut être majeure et atteindre 82 %. Une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles est fréquente ; elle est le plus

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

souvent modérée (14 000) mais peut atteindre 50 000 éléments. Classiquement, il n'existe pas d'hyperéosinophilie ;
— une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie « paradoxale » dans le contexte d'hémoconcentration traduit la fuite protéique hors du secteur vasculaire et est extrêmement évocatrice du diagnostic ;
— l'ionogramme sanguin est le plus souvent normal. On note souvent une insuffisance rénale fonctionnelle ;
— le bilan hépatique (bilirubine, phosphatases alcalines, transaminases) est le plus souvent normal mais peut parfois être altéré à cause du choc.

Ces anomalies régressent complètement après la crise.

D'autres anomalies biologiques sont visibles en dehors des crises. Il s'agit notamment de la présence d'une immunoglobuline sérique monoclonale qui constitue pour certains auteurs un véritable marqueur de la maladie. Cette immunoglobuline a été retrouvée dans 29 des 34 cas (85 %) rapportés dans la littérature.

Il s'agissait d'une IgG kappa dans 16 cas (56 %), d'une IgG lambda dans 6 cas (21 %), d'une IgG lambda associée à une IgG kappa dans 1 cas (3 %), d'une IgA dans 1 cas (3 %) ; la nature de la gammaglobuline anormale n'était pas précisée dans 5 cas (17 %).

B Etude de la perméabilité capillaire

1 Tests à l'albumine marquée

L'injection intraveineuse d'une quantité déterminée d'albumine marquée à l'iode 131 permet de suivre par des prélèvements réguliers la disparition du taux intravasculaire d'albumine. Pendant les chocs, il existe une augmentation importante de la fuite de l'albumine marquée.

2 Autres tests

Des méthodes plus sophistiquées permettent d'étudier directement la perméabilité capillaire :
— l'index de Marks représente le volume plasmatique mesuré par l'albumine marquée et le volume plasmatique calculé à l'aide du volume globulaire et de l'hématocrite. Chez un sujet normal, cet index est voisin de zéro (0,5 ± 5,2 %). L'index peut atteindre plus de 30 % ;
— le second test utilisé pour estimer la perméabilité capillaire est dérivé de la méthode de Landis. Après injection d'albumine marquée au technétium 99, la radioactivité du bras est mesurée par comptage externe après la pose d'un garrot de 80 mmHg pendant 12 minutes, et après ablation du garrot ;
— l'analyse des variations de concentrations de protéines de différents poids moléculaires a permis à Atkinson d'apprécier le degré de sélectivité de la perméabilité capillaire. Au cours des crises, la concentration des IgM augmente proportionnellement à l'augmentation de l'hématocrite, ce qui indique que les protéines de poids moléculaire supérieur ou égal à 900 000 daltons ne fuient pas le secteur vasculaire. La concentration des IgG (poids moléculaire = 150 000 daltons) n'augmente pas, ce qui suggère que les protéines de poids moléculaire voisin de 200 000 daltons passent dans l'extravasation plasmatique.

Une partie de l'étude de Atkinson était fondée sur l'étude des variations des protéines du complément mais, compte tenu de la possibilité de consommation de ces protéines au cours des crises, cette analyse nous paraît délicate. La concentration de l'alpha-2-macroglobuline (poids moléculaire : 725 000 daltons) augmente lors des crises.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Ces analyses isotopiques sont difficiles à réaliser en cas de crise et revêtent donc peu d'intérêt dans les accès majeurs ; elles sont en revanche justifiées en cas de crises larvées ou pour essayer de surveiller l'efficacité d'une thérapeutique.

III Hypothèses physiopathologiques

A Rôle de l'immunoglobuline monoclonale

La présence d'une immunoglobuline monoclonale chez 29 des 34 patients décrits avec un SHCI suggère que la paraprotéine pourrait être directement impliquée dans la physiopathologie de la maladie. L'injection à un rat de plasma prélevé pendant un accès entraîne une hypotension sévère (chute de la pression systolique de 110 à 30 mmHg), maximale 2 heures après l'injection, alors que la même expérimentation avec un plasma prélevé en dehors des accès est totalement dépourvue d'effet.

Plusieurs auteurs ont suspecté un rôle direct de l'immunoglobuline monoclonale dans le déclenchement des chocs. Force est de constater que peu d'arguments ont été retenus en faveur de cette hypothèse. L'injection du sérum, du plasma et de l'immunoglobuline monoclonale partiellement purifiée d'un patient avec un SHCI à des cobayes et à des lapins n'a entraîné aucun résultat, que l'injectat soit prélevé pendant ou en dehors des crises. Plus récemment, les immunoglobulines monoclonales de 3 patients ayant un SHCI ont été purifiées et étudiées pour leur interaction avec des cellules endothéliales humaines par technique ELISA sans observer de liaison significative. La cytotoxicité dépendante des anticorps a été étudiée en mettant en contact des neutrophiles avec des cellules humaines endothéliales marquées au chrome 51 en présence de l'immunoglobuline monoclonale. Cette expérience s'est révélée négative, suggérant l'absence d'interaction directe de la paraprotéine avec les cellules endothéliales. La normalité du facteur de von Willebrand était pour ces auteurs un argument contre l'existence d'une lésion des cellules endothéliales au cours de cette maladie. Des données épidémiologiques vont également contre un rôle direct de la paraprotéine dans le déclenchement des crises ; la permanence de l'immunoglobuline alors que les accès sont par définition temporaires est un de ces arguments. L'existence de véritables SHCI sans paraprotéine décelable plaide également en ce sens.

B Rôle des cytokines

La description de syndromes d'hyperperméabilité capillaire au cours des traitements par interleukine-2 (IL-2) a suggéré qu'un dérèglement de la sécrétion des cytokines pourrait être à l'origine des accès. En fait, peu de données permettent actuellement de soutenir cette hypothèse. Tout d'abord, il faut souligner l'existence fréquente, au cours des syndromes d'hyperperméabilité induits par l'IL-2, d'un œdème aigu du poumon, alors qu'il n'est pas décrit au cours de la phase initiale des SHCI. Cette différence clinique suggère que ces deux syndromes pourraient correspondre à des cadres physiopathologiques différents. Le seul argument en faveur d'un rôle des cytokines dans le SHCI a été tiré, chez un patient, de l'augmentation du pourcentage de cellules mononucléées exprimant le récepteur de haute affinité pour l'IL-2. Comme ce récepteur est exprimé en réponse à une stimulation par l'IL-2, ces auteurs ont proposé que des cytokines – notamment l'IL-2 – pourraient être sécrétées au cours des accès. Les dosages sériques d'IL-2 ou d'autres interleukines effectués pendant les crises ont toujours été négatifs.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

De plus, deux éléments sont susceptibles de nuancer l'analyse des dosages des cytokines sériques ou plasmatiques effectués pendant les crises. D'une part, l'implication d'une infection virale dans le déclenchement de certaines crises pourrait entraîner la sécrétion de plusieurs cytokines sans qu'elles aient pour autant un rôle pathogénique direct. D'autre part, de nombreuses cytokines ont un poids moléculaire inférieur à 200 000 daltons et peuvent donc passer dans le secteur extravasculaire pendant la crise, ce qui rend plus complexe l'interprétation de leurs taux sériques pendant les crises.

C Rôle du complément

L'action de certains composants du complément – C3a et C5a – sur la perméabilité des capillaires et des veinules a suggéré à certains auteurs que le complément jouait un rôle dans le déclenchement des crises. La recherche d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase, responsable de l'œdème angioneurotique héréditaire (qui peut donner un tableau voisin du SHCI), a fait que le complément a été assez systématiquement étudié. Ici encore, le poids moléculaire des différentes fractions du complément (185 000 daltons pour le C3 et 200 000 daltons pour le C4) doit être pris en compte dans l'interprétation des données. L'activité CH50 a été trouvée diminuée au cours de quatre observations et normale au cours de deux autres. Le C3 est normal ou diminué, le C4 est diminué ou normal. En fait, ces données sont très variables d'un sujet à l'autre et, chez un même sujet, d'une crise à l'autre.

Une des observations les mieux détaillées apporte des arguments en faveur d'une activation de la voie classique du complément : élévation du C1r et du C1s comparativement au C1q, élévation des complexes (C1r, C1s, C11A) et diminution du C4. L'étude en microscopie électronique de deux biopsies musculaires prélevées l'une au cours d'une crise et l'autre en dehors révèle une augmentation des bulles affleurant à la surface endoluminale des cellules endothéliales. Ces anomalies correspondraient pour ces auteurs à celles décrites après incubation de cellules myocardiques de rat en culture avec des immunoglobulines anti-cellules myocardiques et du complément. Il s'agirait d'anomalies en rapport avec une activation du complément. Ces observations n'ont été ni confirmées ni infirmées depuis.

D Rôle des hormones

Dès la première observation, le rôle d'un facteur hormonal dans la physiopathogénie des crises a été évoqué. En effet, Clarkson *et al.* avaient relevé la survenue des crises en période prémenstruelle. La mise en place de cycles artificiels avec de la 19-norprogestérone puis l'hystérectomie avec ovariectomie bilatérale n'ont pas empêché la survenue ultérieure de crises.

D'autres axes hypothalamo-hypophysaires ont été explorés sans que des anomalies notables aient pu être mises en évidence. C'est notamment le cas de l'axe corticosurrénalien. Les chocs du SHCI peuvent parfois faire discuter une insuffisance surrénale aiguë, mais le dosage du cortisol pendant la crise, le test au synacthène, les 17-OH stéroïdes et les 17 cétostéroïdes urinaires sont normaux. Les dosages de catécholamines, de l'acide vanilmandélique et de l'adrénaline le sont également.

E Autres hypothèses physiopathogéniques

Les leucotriènes sont susceptibles d'augmenter la perméabilité capillaire, notamment le leucotriène B4 (LTB4) qui augmente l'adhésion des leucocytes à l'endothélium vasculaire et peut induire une exsudation plasmatique. Rondeau a étudié la génération *in vitro* de

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

leucotriènes par les leucocytes d'un patient atteint de SHCI et a montré que les leucocytes prélevés pendant les crises relarguaient du LTB4 alors que les leucocytes témoins ou ceux du patient, prélevés en dehors des crises, ne le faisaient pas. Ces données expérimentales séduisantes n'ont malheureusement été montrées que chez un seul patient. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens qui inhibent la synthèse de leucotriènes n'a cependant jamais été efficace dans la prévention des accès.

Le rôle d'autres substances vasoactives a été évoqué sans qu'il y ait d'arguments en faveur de leur implication dans la physiopathogénie de la maladie. Tel est le cas de la bradykinine, la substance P, la kallicréine, l'histamine et des prostaglandines.

IV Traitement

A Phase aiguë

Les chocs hypovolémiques majeurs nécessitent une hospitalisation en unité de soins intensifs. Les concentrations globulaires sont à écarter en raison du risque de majoration de l'hématocrite déjà élevé. Le remplissage vasculaire doit se faire sous cathétérisme de Swan-Ganz et fait le plus souvent appel aux colloïdes et aux cristalloïdes :

— les colloïdes : essentiellement des hydroxy-éthyl-amidons (HEA) de bas poids moléculaire comme l'Elohès® dont le poids moléculaire est de 200 000 daltons ou le Lomol® dont le poids moléculaire moyen est de 250 000 daltons. Moins utilisés car allergisants et pouvant entraîner des insuffisances rénales, les dextrans ont un poids moléculaire de 400 000 daltons. Les gélatines (Plasmagel®) peuvent être également à l'origine de réactions anaphylactoïdes et ont un poids moléculaire de 35 000 daltons ;

— l'albumine humaine a un poids moléculaire de 66 000 daltons. L'utilisation de l'albumine engendre un coût beaucoup plus élevé que celui des colloïdes. L'albumine a une place privilégiée dans le traitement des chocs de la femme enceinte en raison du risque accru de réactions anaphylactiques alors observées avec les dextrans et les colloïdes ;

— les cristalloïdes : solutions glucosées, sérum salé ou Ringer-lactate. Le pouvoir tampon du Ringer-lactate et sa moindre concentration en chlore diminuent le risque d'acidose.

Le risque majeur du remplissage apparaît lors de la régression du choc : il est lié au retour dans le secteur vasculaire des liquides perfusés. L'hypervolémie, parfois majeure, peut alors être source d'œdèmes aigus pulmonaires qui grèvent le pronostic vital.

A côté des solutés de remplissage, les amines vasoactives peuvent jouer un rôle adjuvant intéressant. Il existe parfois une incompétence myocardique par infiltration œdémateuse du myocarde, insuffisance coronaire ou hyperviscosité, qui sera améliorée par des drogues inotropes positives. La dopamine est moins tachycardisante que l'isoprénaline.

Les corticostéroïdes parfois utilisés n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité.

Le traitement intraveineux par Ginkgo biloba® (400 mg en 2 heures) a été « efficace » chez un patient.

L'efficacité à cinq reprises chez un même patient de l'époprosténol intraveineux (4 ng/kg/min pendant 12 heures) a été rapportée. Il est intéressant de noter que, chez le lapin, l'utilisation intraveineuse de prostacycline est capable d'inhiber l'extravasation plasmatique induite par activation des polynucléaires neutrophiles.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

B Traitement prophylactique

La récidive des accès a motivé la recherche de traitements prophylactiques. L'écueil principal est l'absence d'éléments objectifs permettant d'attester l'efficacité d'un traitement préventif. En effet, d'une part les accès sont susceptibles de régresser spontanément et, d'autre part, l'espacement entre les crises peut atteindre plusieurs années. Ces deux éléments rendent impossibles les conclusions tirées de l'étude d'un seul cas.

Plusieurs traitements prophylactiques fondés sur la physiopathogénie ont été proposés avec des bénéfices pour le moins modérés. Les corticoïdes (prednisone, prednisolone) ont été essayés à plusieurs reprises sans succès. Les antihistaminiques H1, les inhibiteurs des kinines (aprotinine), le danazol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont totalement dépourvus d'efficacité. Les échanges plasmatiques, proposés dans le but de réduire la concentration de la protéine monoclonale, ont été essayés avec un succès relatif mais avec une récidive dès la remontée du taux de la paraprotéine.

Plus récemment, Droder, à partir de l'étude de trois patients, a proposé l'association terbutaline-aminophylline comme traitement prophylactique. Auparavant, Doorendos avait noté une diminution de la fréquence et de l'intensité des crises avec la terbutaline seule. L'utilisation de la terbutaline est fondée sur l'inhibition, médiée par la stimulation des récepteurs bêta-2, de l'hyperperméabilité capillaire induite par la bradykinine. Par analogie avec ce qui est observé sur le muscle lisse bronchique, la terbutaline pourrait avoir un effet préventif de la contraction de la cellule endothéliale par augmentation de l'adénosine monophosphate (AMP) cyclique. L'aminophylline, qui est un inhibiteur des phosphodiestérases, pourrait avoir le même effet sur la formation d'AMP cyclique. Cette association, qui a permis de stopper immédiatement (sous réserve de l'implication du traitement dans la prophylaxie des crises) les attaques chez l'un des patients et, après plusieurs années, chez les deux autres, a été proposée comme le traitement prophylactique de première intention au cours de cette affection. Même si ce traitement est apparu prometteur, il n'existe pas actuellement d'élément dans la littérature permettant d'en faire le traitement de référence. Le traitement du SHCI reste donc empirique.

V Pronostic

Le pronostic est difficile à établir car nombre de publications ont été ponctuelles sans données évolutives. Dans la revue de la littérature effectuée par Teeluncksingh en 1990, seuls 6 des 25 patients publiés avaient survécu après 5 ans. Dans cette même étude, 9 patients (36 %) étaient décédés, un à un 7 ans après la maladie. Il est important de noter que, sur ces 9 décès, 8 étaient survenus au cours d'une crise. L'étude que nous avons entreprise et qui regroupe 13 patients montre que, depuis cette publication, le pronostic s'est amélioré, probablement grâce à une meilleure prise en charge des patients au cours des chocs.

Les données cliniques, biologiques, physiopathogéniques et thérapeutiques concernant le SHCI restent à ce jour extrêmement fragmentaires. Il n'existe pas dans la littérature de séries permettant d'avoir une idée précise de l'histoire naturelle de cette maladie.

Des hypothèses physiopathogéniques multiples ont été soulevées mais, bien souvent, elles n'ont été étudiées que sur un ou deux patients et perdent de ce fait beaucoup de leur signification. De la même façon, le traitement reste purement empirique ; l'efficacité d'un traitement sur une maladie dont le cours naturel n'est pas connu ne peut être jugée sur un ou deux patients.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Ouvrage de référence

Amoura Z, Papo T, Ninet J, Hatron PY, Guillaumie J, Piette AM *et al.* Systemic capillary leak syndrome. Report on 13 patients with special focus on course and treatment. Am J Med 1997 ; 103 : 514-9.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 16

Neuropathies liées aux dysglobulinémies, syndrome POEMS

Thierry Maisonobe, Thomas Papo

Les neuropathies liées aux dysglobulinémies sont de nature étonnamment variée. Le principal test de dépistage d'une immunoglobuline monoclonale est l'électrophorèse des protides sanguins. L'immuno-électrophorèse permet de typer la chaîne lourde et la chaîne légère. En fait, l'examen le plus sensible est la technique d'immunofixation. L'immunoglobuline monoclonale, entière ou sous forme de chaînes légères, peut être recherchée dans le sang et dans les urines.

Il y a quatre situations qui recouvrent la majorité des pathologies avec immunoglobuline monoclonale :
— les immunoglobulines monoclonales dites bénignes, qui sont un diagnostic d'exclusion ;
— la leucémie lymphoïde chronique, où il existe une prolifération de petits lymphocytes mûrs et où l'isotype de l'immunoglobuline est le plus souvent IgG ;
— la maladie de Waldenström, où la prolifération est à la fois lymphocytaire et plasmocytaire avec un isotype de type IgM ;
— le myélome, où la prolifération maligne est purement plasmocytaire et où l'isotype de l'immunoglobuline est principalement G ou A.

L'*amylose-AL* et la *cryoglobulinémie* sont les principaux pourvoyeurs de neuropathies dans ce cadre ; ces deux entités sont traitées ailleurs dans cet ouvrage.

Les autres neuropathies présentent l'intérêt d'être isotypes-dépendantes.

I IgM anti-MAG

Les *polyneuropathies liées aux immunoglobulines monoclonales d'isotype IgM* sont liées, dans plus de 50 % des cas, à une activité anti-MAG (glycoprotéine associée à la myéline) et forment un groupe homogène sur le plan clinique, électrophysiologique et histopathologique. Cette polyneuropathie survient typiquement chez un homme de 60 ans, de façon symétrique et très lentement évolutive. Elle est à très nette prédominance sensitive mais indolore, affectant en premier les membres inférieurs. Deux aspects cliniques sont assez spécifiques : d'une part, une ataxie liée à l'atteinte de la sensibilité profonde qui peut être responsable de chutes ; d'autre part, un tremblement postural intentionnel qui peut être

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

extrêmement gênant et qui prédomine aux membres supérieurs. Très fréquemment, les patients se plaignent de paresthésies. Un déficit moteur peut survenir mais dans les formes évoluées, toujours distal. L'évolution est lente avec un délai d'apparition moyen entre le début des symptômes neurologiques et le diagnostic de l'immunoglobuline monoclonale qui est situé entre 10 et 20 ans. L'IgM est dirigée contre un sucre qui appartient à une glycoprotéine associée à la myéline (MAG) et son isotype est surtout kappa : cette activité anti-MAG est de recherche courante dans certains laboratoires. L'activité est d'ailleurs souvent croisée avec le même épitope carbohydrate d'un autre composant glycolipidique de la myéline (sulfate-3-glycuronyl paragloboside ou SGPG). L'électrophysiologie est très caractéristique avec une polyneuropathie démyélinisante nette, symétrique et à franche prédominance distale. La constatation d'une hyperprotéinorachie dans le liquide céphalorachidien est fréquente, pour ne pas dire constante. L'histologie est également très évocatrice par la présence d'élargissement en microscopie électronique des lamelles de la gaine myélinique liée probablement à la position préférentielle de la MAG aux scissures de Schmitt-Lanterman. L'autre élément physiopathologique intéressant est la possibilité, par injection d'immunoglobulines anti-MAG, de transférer la neuropathie en expérimentation animale et la diminution de l'expression de la MAG sur le nerf de patient atteint de cette neuropathie.

En dehors de ce cadre bien défini, on peut observer des polyneuropathies avec IgM monoclonale sans activité immunologique antimyéline. Ces polyneuropathies sont beaucoup plus hétérogènes. Certains cas de polyradiculonévrites chroniques démyélinisantes inflammatoires (CIDP des Anglo-Saxons) ne se distinguent en rien des CIDP idiopathiques. Plus rarement des polyneuropathies axonales chroniques sans spécificité sont observées, dont le lien avec l'IgM n'est pas prouvé. Une forme axonale, sensitive et douloureuse, serait associée à la présence d'anticorps anti-sulphatide sans démonstration absolue.

II Neuropathies liées aux IgG et aux IgA

Elles forment également un groupe disparate et n'ont pas de profil caractéristique. Aucune activité anticorps antimyéline ou anti-axone n'a vraiment été mise en évidence. Il n'y a pas d'immunoglobuline déposée dans le tissu nerveux, ni d'image de décompaction myélinique en étude ultrastructurale. Le lien entre la gammapathie et la neuropathie reste donc discuté. Toutefois on retrouve une IgG ou IGA monoclonale dans 15 à 20 % des polyradiculonévrites chroniques de type idiopathique, ce qui est une fréquence clairement supérieure à celle rencontrée dans la population générale. Par ailleurs certaines polyneuropathies axonales chroniques sont également « liées » aux IgG ou aux IgA. Le traitement dans ces formes est particulièrement décevant en dehors de très rares cas isolés améliorés par échanges plasmatiques. Une forme sévère évolutive, axonale et particulièrement motrice doit toujours faire rechercher un myélome ; en effet, en dehors de l'amylose et d'une cryoglobulinémie (traitées ailleurs), un myélome peut se compliquer d'une neuropathie de ce type, dont le mécanisme n'est pas élucidé.

III Syndrome POEMS

A Description

Il existe un dernier cadre où la neuropathie est associée à une immunoglobuline monoclonale G ou A, dont l'acronyme anglo-saxon est *POEMS syndrome*. Il s'agit d'une maladie

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

systémique liée à une prolifération plasmocytaire osseuse et ganglionnaire très particulière, d'évolution relativement bénigne. Elle survient 2 fois plus fréquemment chez l'homme, à l'âge de 50 ans. Le syndrome associe principalement une polyneuropathie (P), une organomégalie (O), une endocrinopathie (E), une immunoglobuline monoclonale (M) et des modifications cutanées (S pour *skin*).

La polyneuropathie est présente dans 100 % des cas. Elle débute par une atteinte sensitive aux membres inférieurs puis très rapidement sensitivo-motrice aux quatre membres, évoluant en un seul tenant sur plusieurs mois, voire années. Le diagnostic neurologique que l'on évoque est une polyradiculonévrite car l'EMG montre une neuropathie démyélinisante diffuse avec comme particularité une perte axonale précoce et souvent relevée dès le premier examen. Il existe très fréquemment une hyperprotéinorachie à l'étude du LCR, qui signe le caractère proximal de l'inflammation. Toutefois, l'atteinte clinique prédomine en distalité de façon symétrique. L'atteinte motrice devient rapidement prédominante et le déficit peut être sévère. L'immunofluorescence nerveuse est en général négative en microscopie optique. Un dépôt immunoglobulinique endoneural serait en revanche régulièrement retrouvé en étude ultrastructurale. Fait important, il existe fréquemment un œdème papillaire bilatéral (40-80 % des cas) associé à cette polyradiculoneuropathie chronique.

L'organomégalie comprend souvent une hépatosplénomégalie (60-90 % des cas) parfois majeure dont l'histologie est normale le plus souvent, ce qui est en soit un phénomène très particulier rencontré dans de rares situations pathologiques, comme l'acromégalie. La polyadénopathie, présente dans 50 à 85 % des cas, est en revanche fréquemment d'histologie spécifique. L'architecture ganglionnaire est en général conservée, donc sans prolifération typiquement maligne. Il existe une hyperplasie des follicules qui sont à centre clair. Dans la zone interfolliculaire, on note surtout une prolifération cellulaire plasmocytaire et une hyperplasie vasculaire. Ce tableau histologique qualifie une *maladie de Castleman plasmocytaire multicentrique*.

L'endocrinopathie est également assez mystérieuse. Elle concerne une hypothyroïdie (45-60 % des cas) qui peut être basse mais aussi d'origine haute. Le diabète est de fréquence discutée selon les séries, d'environ 40 %. Surtout, un hypogonadisme est très fréquent (45-100 % des cas) et responsable d'une impuissance et d'une gynécomastie chez l'homme et d'une aménorrhée chez la femme. La constatation d'une hyperprolactinémie et d'une hyperœstrogénie est fréquente.

La gammapathie monoclonale est décelée dans 70 à 100 % des cas. Le pic est le plus souvent de petite taille et l'électrophorèse des protides sanguins est parfois négative, ce d'autant qu'il peut exister une hypergammaglobulinémie polyclonale qui masque le pic. L'isotype de la chaîne lourde est le plus souvent IgA. L'isotype de la chaîne légère est lambda dans 100 % des cas. Il est notable que, dans l'amylose, la chaîne légère majoritairement représentée est aussi lambda.

L'atteinte cutanée est présente chez 70 à 90 % des patients et elle est virtuellement diagnostique car riche et très particulière. Il peut exister une hyperpigmentation localisée ou diffuse. Il y a fréquemment une hypertrichose, responsable de l'apparition de poils noirs et drus à la face d'extension des membres, d'un épaississement et d'une pousse active de la chevelure et des poils pubiens, ainsi que des ongles blancs. Un acrosyndrome avec syndrome de Raynaud et hippocratisme digital est fréquemment retrouvé. Une sclérose cutanée, en général diffuse, peut poser le problème d'une sclérodermie, ce d'autant qu'il existe un acrosyndrome. Enfin et surtout, il existe des angiomes qui peuvent être d'allure banale (efflorescence de taches rubis) ou particulière (angiomes gloméruloïdes où les capillaires sont disposés histologiquement comme dans un glomérule rénal).

Les autres manifestations, non décrites par l'acronyme, peuvent être présentes avec une

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

fréquence élevée. Ainsi, la présence d'œdèmes voire d'épanchement pleural, d'ascite ou d'anasarque est fréquente, retrouvée chez 50 à 80 % des malades et probablement liée à une fuite capillaire susceptible d'expliquer également l'œdème papillaire. Différents types de glomérulopathie ont été signalés, surtout représentés par une atteinte membranoproliférative, voire une mésangiolyse ou une microangiopathie. Une atteinte vasculaire, se traduisant par une endartérite rénale, une hypertension artérielle pulmonaire voire une ischémie aiguë de membre, a également été rapportée. Enfin, une thrombocytose (40-90 % des cas) ou plus rarement une polyglobulie peuvent être retrouvées.

Le premier type de prolifération plasmocytaire associé au syndrome POEMS est le myélome ostéocondensant. Il s'agit d'une entité qui se distingue du myélome multiple classique à plusieurs titres. Ce type de prolifération représente 2 % des myélomes. La neuropathie est présente dans 50 % des myélomes ostéocondensants alors qu'elle n'est décelée que chez 3,5 % des myélomes multiples. Un myélome condensant est retrouvé dans 80 % des cas des syndromes POEMS. La prolifération osseuse est souvent indolore. Elle peut être unique (plasmocytome) ou multiple. Radiologiquement, elle est condensante ou mixte. Sa taille est parfois réduite et un diagnostic d'îlot condensant bénin peut être porté. Sa situation est le plus souvent axiale (rachis, bassin) et peut concerner les os longs dans leur partie proximale. Le myélogramme est très souvent normal, au contraire de ce qui est observé dans la maladie de Kahler. Enfin, la survie est plutôt élevée, à 60 % à 5 ans contre 20 % dans le myélome multiple.

L'autre catégorie de prolifération plasmocytaire est ganglionnaire, sous la forme d'une maladie de Castleman ou hyperplasie angiofolliculaire. Il en existe schématiquement deux formes : une atteinte localisée asymptomatique survenant chez l'enfant, le plus souvent profonde, médiastinale, unique, d'histologie majoritairement vasculohyaline, c'est-à-dire sans prolifération cellulaire interfolliculaire. L'autre forme est multicentrique, le plus souvent représentée par une polyadénopathie périphérique, survenant chez l'adulte, marquée par une prolifération plasmocytaire interfolliculaire et sur laquelle nous allons nous étendre puisqu'elle est rencontrée dans le POEMS. Cette dernière forme peut aussi être associée à une infection par le VIH. Elle comprend souvent des signes généraux, éventuellement en contexte fébrile. La symptomatologie extraganglionnaire est à peu près superposable à ce qui est décrit dans le syndrome POEMS. Toutefois, on remarque des cas d'atteintes du système nerveux central, de thrombopénie, voire d'anémie hémolytique auto-immune qui sont peu fréquentes dans le syndrome POEMS. L'évolution est tout à fait extraordinaire. En effet, 18 % des patients présentent une maladie maligne lymphoïde dans un spectre extrêmement varié, s'étendant de la maladie de Hodgkin au plasmocytome, en passant par le lymphome non hodgkinien. Une maladie de Kaposi peut survenir dans 13 % des maladies de Castleman touchant le sujet négatif pour le VIH. La fréquence du sarcome de Kaposi s'élève à 75 % si le patient est positif pour le VIH.

B Physiopathologie

Trois ordres de constatations physiopathologiques sont particulièrement intéressants dans le syndrome de Castleman :

— l'interleukine-6 est retrouvée à des niveaux élevés dans le sérum et exprimée fortement dans la prolifération cellulaire. Cette cytokine est responsable de la synthèse des protéines de l'inflammation et de la différenciation des lymphocytes B. Elle est un facteur de croissance hépatocytaire et pour la lignée plaquettaire. Enfin, elle a une action dans l'angiogenèse ;

— l'évolution de la maladie de Castleman permet de la définir comme « prélymphome ». Il était logique de postuler l'existence de clones cellulaires précurseurs présents dans une situation histologique apparemment bénigne. De façon surprenante, l'étude du

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

réarrangement des gènes d'immunoglobuline (clonalité B) et du récepteur pour l'antigène des lymphocytes T (clonalité T), étudiée à la fois par amplification génique et hybridation *in situ*, confirme la nature majoritairement polyclonale de la prolifération lymphocytaire : une monoclonalité B n'est décelée que dans 15 % des cas et surtout lorsque la maladie de Castleman est déjà associée à un lymphome. Il y a donc un « hiatus » moléculaire entre la prolifération plasmocytaire polyclonale bénigne de la maladie de Castleman et la pathologie maligne clonale qui survient dans l'évolution ;
— une origine virale peut être fortement suspectée dans la maladie de Castleman. La majorité des patients infectés par le VIH ayant une maladie de Castleman présentent, *in situ*, une infection démontrée par un virus proche des herpès virus (HHV-8), en notant toutefois la coexistence fréquente dans ces cas avec la maladie de Kaposi ; mais 40 % des patients ayant un Castleman sans infection par le VIH sont également porteurs de ce virus, décelé dans les prélèvements tissulaires.

En ce qui concerne le POEMS, entité qui garde le mystère évoqué par son acronyme, on peut également soulever plusieurs points :
— le lien éventuel avec une infection par HHV-8 reste discuté ;
— l'existence d'une micro et d'une macroangiopathie d'une part, l'organomégalie d'autre part évoquent la participation de cytokines et de facteurs de croissance. Les candidats sont surtout l'interleukine-6 et le VEGF *(vascular endothelial growth factor)*. Le VEGF est un puissant facteur d'hyperperméabilité capillaire et un mitogène sélectif pour les cellules endothéliales vasculaires ; il serait régulièrement augmenté dans le sérum des patients.

III Traitement

Dans le syndrome POEMS, la neuropathie et la maladie de Castleman multicentrique paraissent « réunies » par l'existence d'une prolifération plasmocytaire monoclonale osseuse. L'intérêt du diagnostic de POEMS est que cette maladie est accessible à un traitement en cas de prolifération plasmocytaire osseuse localisée, par chirurgie ou irradiation (40-50 grays). Le début de l'effet du traitement peut être tardif, jusqu'à 6 mois. Cette possibilité thérapeutique explique que l'immunofixation du sérum d'une part et d'autre part l'étude du squelette complet par radiographies standard ou IRM (plus sensibles que la scintigraphie) soient de réalisation systématique dans les polyradiculoneuropathies chroniques apparemment « idiopathiques ». Dans les formes plasmocytaires osseuses diffuses ou inaccessibles à un traitement local, la corticothérapie peut avoir un effet spectaculaire, en particulier sur l'état général et la fuite capillaire.

Ouvrages de référence

Gherardi RK, Belec L, Fromont G, Divine M, Malapert D, Gaulard P *et al*. Elevated levels of interleukin-1β (IL-1β) and IL-6 in serum and increased production of IL-1β mRNA in lymph nodes of patients with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin chnages (POEMS) syndrome. Blood 1994 ; 83 : 2587-93.

Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. Semin Oncol 1993 ; 20 : 636-47.

Ponsford S, Willison H, Veitch J, Morris R, Thomas PK. Long-term clinical and neurophysiological follow-up of patients with peripheral neuropathy associated with benign monoclonal gammopathy. Muscle Nerve 2000 ; 23 : 164-74.

Simmons Z. Paraproteinemia and neuropathy. Curr Opin Neurol 1999 ; 12 : 589-95.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Soubrier M, Dubost JJ, Sauvezie BJM and the french study group on POEMS syndrome. POEMS syndrome : a study of 25 cases and a review of the literature. Am J Med 1994 ; 97 : 543-53.

Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P *et al.* Kaposis's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. Blood 1995 ; 86 : 1276-80.

Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Miclea JM, Cacoub P, Baruchel A *et al.* Molecular analysis of clonality in Castleman's disease. Blood 1995 ; 86 : 1131-8.

Watanabe O, Maruyama I, Arimura K *et al.* Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-fukase (POEMS) syndrome. Muscle Nerve 1998 ; 21 : 1390-7.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hématologie

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 17

Inhibiteurs spontanés et acquis de la coagulation

Olivier Hermine

I Définition

Les inhibiteurs spontanés et acquis de la coagulation sont généralement des anticorps qui se fixent directement sur les facteurs de la coagulation pour inhiber leur activité ou augmenter leur dégradation. A la différence des patients qui présentent des déficits héréditaires des facteurs de la coagulation, chez qui des allo-anticorps surviennent après transfusion (par exemple anti-VIII chez les hémophiles), les auto-anticorps surviennent *de novo* alors que l'hémostase était préalablement normale. Les inhibiteurs traités dans ce chapitre sont associés à un risque hémorragique, essentiellement les anticorps anti-facteur VIII qui sont les plus fréquents. Les anticoagulants circulants de type lupique associés à un risque thrombotique sont traités dans un autre chapitre.

II Orientation diagnostique devant un syndrome hémorragique acquis

Tout syndrome hémorragique non expliqué par une cause locale et défini soit par la répétition de signes hémorragiques, soit par la survenue d'hémorragies dans des territoires différents ou inhabituels, impose la recherche d'un trouble de l'hémostase. Son caractère acquis, l'absence d'antécédents hémorragiques personnels ou familiaux doivent faire suspecter la présence d'un inhibiteur de la coagulation. La présentation clinique peut orienter le diagnostic. Un trouble isolé de l'hémostase primaire se révèle le plus souvent cliniquement par des hémorragies spontanées de siège cutané (purpura, ecchymoses) et à un stade ultérieur de gravité par des hémorragies muqueuses (gingivorragies, épistaxis, ménorragies) voire plus rarement digestives ou méningées. A l'inverse, il n'existe pas d'atteinte spontanée des tissus de soutien (hémarthroses, hématomes musculaires ou viscéraux) dans ce contexte. Les thrombopénies, quelle qu'en soit l'origine, sont la cause principale des troubles de l'hémostase primaire acquis. En cas de normalité du taux de plaquettes, la recherche d'un allongement isolé du temps de saignement s'impose et fait suspecter en tout premier lieu une maladie de Willebrand acquise. Un trouble de la coagulation est suspecté surtout devant des hémorragies des tissus de soutien (hématomes sous-cutanés, musculaires,

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

hémarthrose) et nécessite au minimum d'effectuer en plus de l'hémogramme un temps de prothrombine, un temps de céphaline activé, un temps de thrombine et de doser le fibrinogène.

III Allongement isolé du temps de céphaline activé et anticoagulants circulants acquis

Le temps de céphaline activé (TCA), test global de la coagulation qui explore la voie intrinsèque, est le plus utilisé pour le dépistage d'un anticoagulant circulant bien qu'il présente une grande variabilité dans la capacité de réponse (degré d'allongement) et dans la sensibilité de détection en fonction des différents réactifs utilisés.

Quel que soit le contexte clinique, la découverte d'un allongement isolé du TCA (pathologique si rapport de temps malade/témoin supérieur à 1,2) impose la recherche d'un anticoagulant circulant. Celle-ci est effectuée en mélangeant le plasma du patient avec du plasma témoin normal afin d'étudier la modification du TCA. Le mélange est d'abord réalisé dans un rapport de 1/1 puis selon les cas de 4/1, utilisé pour la détection d'inhibiteurs faibles dans le système du TCA. Parmi les différents critères utilisés pour évaluer les mélanges, l'indice de Rosner, défini par la formule : $(A - B)/C \times 100$, où A représente le temps du mélange témoin + malade à volume égal, B celui du plasma témoin et C celui du malade, est le plus couramment utilisé. Il est considéré comme positif pour la présence d'un inhibiteur si le rapport est supérieur à 15 %, et semble le plus fiable pour distinguer un inhibiteur d'un déficit isolé en facteur de la coagulation.

Lorsque l'adjonction du plasma témoin permet de corriger le TCA, il s'agit d'un déficit en facteur de la coagulation et cette constatation implique le dosage des facteurs VIII, IX, XI et XII impliqués dans la voie intrinsèque et éventuellement l'étude des facteurs de la phase contact (prékallicréine et kallicréine) et du facteur Willebrand (la baisse de son taux s'accompagne d'une baisse du facteur VIII) si le temps de saignement est aussi allongé. Contrairement aux déficits en facteurs VIII, IX et XI, les déficits en facteur XII et en facteurs « contacts » ne prédisposent pas aux hémorragies.

La non-correction du TCA par l'adjonction de plasma témoin normal (indice de Rosner > 15 %) traduit la présence d'un inhibiteur à caractériser. Deux catégories d'inhibiteurs sont à distinguer.

A Anticoagulants circulants de type lupique (LA)

Ils sont fortement suspectés si les activités des facteurs de la voie intrinsèque sont normales. Ce sont des Ig qui prolongent *in vitro* un ou plusieurs tests de coagulation dépendant des phospholipides. Initialement décrits chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique, ils peuvent s'observer dans d'autres maladies auto-immunes mais également en dehors de toute maladie sous-jacente. Ils ne prédisposent pas aux hémorragies mais s'associent à un risque accru de thromboses et/ou de pertes fœtales répétées. Il s'agit en règle d'inhibiteurs à action immédiate. Le LA n'étant pas toujours détecté par le TCA, il est nécessaire d'étudier le temps de thromboplastine dilué au 1/500 (TTD). La physiopathologie, les signes cliniques et la conduite à tenir devant ce type d'anticorps sont rappelés ailleurs *(voir 30)*.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

B Inhibiteurs spécifiques de facteurs de coagulation

Leur diagnostic s'effectue en montrant une baisse des activités des facteurs de la coagulation. L'anticorps anti-VIII est le plus fréquent. Son action dépend du temps et de la chaleur et nécessite une incubation du mélange pendant 2 heures à 37 °C. Plus rarement il peut s'agir d'un anti-IX également à l'origine d'une symptomatologie hémorragique de type hémophilie, exceptionnellement d'un anti-XI ou d'un anti-facteur Willebrand qui s'accompagne alors d'un allongement du temps de saignement et de troubles de l'hémostase primaire. Les différentes méthodes de quantification des anticorps anti-facteurs de la coagulation reposent sur la capacité du plasma du patient à neutraliser l'activité d'une quantité déterminée du facteur (VIII, IX...) *in vitro*. Ces réactions sont dépendantes du temps et de la température. La méthode de Bethesda, la plus utilisée, mesure le taux résiduel du facteur après incubation de l'inhibiteur plasmatique avec un pool de plasmas normaux pendant 2 heures à 37 °C. Le taux résiduel du facteur est dosé et comparé à un témoin (mélange à partie égale du pool et de tampon) incubé dans les mêmes conditions. La méthode dite d'Oxford mesure l'activité résiduelle en facteur après incubation de l'inhibiteur plasmatique avec du concentré de facteur pendant 4 heures à 37 °C. Les deux méthodes expriment le taux d'inhibiteur comme l'inverse de la dilution du plasma inhibiteur, qui permet d'obtenir une activité en facteur résiduelle de 50 % respectivement en unités Bethesda (BU) et unités Oxford.

1 Auto-anticorps anti-facteur VIII

a Epidémiologie et étiologie

L'apparition chez des sujets non hémophiles d'un déficit acquis en facteur VIII due à la présence d'un auto-anticorps circulant anti-F VIII est une éventualité rare. Son incidence est estimée de 0,2 à 1 par million d'individus. Par comparaison, environ 10 à 20 % des patients atteints d'hémophilie A sévère recevant un traitement substitutif développent à terme des allo-anticorps anti-FVIII. Dans une revue générale portant sur 215 patients avec un déficit acquis en FVIII, 72 % des patients avaient un âge supérieur à 50 ans au moment du diagnostic, le sex-ratio était proche de 1, mais dans 8 % des cas il s'agissait de jeunes femmes en *post partum*. Dans la moitié des cas, l'anticorps anti-FVIII était associé à une autre pathologie, le plus souvent dysimmunitaire, au premier rang desquelles le lupus érythémateux systémique et la polyarthrite rhumatoïde (18 % des cas). Si l'association à diverses hémopathies malignes notamment lymphoïdes semble établie, plusieurs cas d'anti-FVIII ont été rapportés de façon plus anecdotique en association à diverses néoplasies, principalement chez des sujets âgés sans lien étiopathogénique évident. Les principales maladies ou situations pour lesquelles une association à un anticorps anti-FVIII a été rapportée dans la littérature sont rassemblées dans le *tableau 17.1*.

b Clinique

La présentation est stéréotypée, avec survenue brutale d'un syndrome hémorragique associant diversement des hématomes superficiels ou profonds (rétropéritoine, rétropharynx) parfois compressifs, plus rarement épistaxis, voire hémorragies digestives ou encore une hématurie macroscopique. Contrairement à ce que l'on observe dans l'hémophilie congénitale, la survenue d'hémarthrose est inhabituelle. Parfois le syndrome hémorragique peut se révéler ou être aggravé à l'occasion d'un traumatisme accidentel, au décours d'un geste chirurgical, d'un geste endoscopique ou d'un accouchement. Le syndrome hémorragique est considéré comme majeur dans 87 % des cas. Un geste chirurgical d'hémostase ou de décompression en cas d'hématome compressif est parfois nécessaire. La mortalité globale imputable à l'inhibiteur acquis en FVIII varie de 12,5 à 22 % selon les

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 17.1 – Maladies ou conditions associées à la survenue d'un inhibiteur acquis anti-FVIII.

Polyarthrite rhumatoïde
Lupus érythémateux systémique
Dermatoses : psoriasis, pemphigus...
Grossesse (1re grossesse, 3e trimestre), *post partum*
Hémopathies : LLC, lymphomes, Hodgkin, gammapathies monoclonales
Autres néoplasies : adénocarcinomes (côlon, prostate, poumon...)
Médicaments : pénicillines, sulfamides, ciprofloxacine, phénytoïne, chloramphénicol, phénylbutazone, interféron alpha
Asthme, allergies
Divers : sclérose en plaques, myasthénie, colites inflammatoires, syndrome de Sjögren, maladie de Horton, diabète, hépatites

séries à la phase aiguë de la « maladie » et dépend directement de la rapidité du diagnostic et de la prise en charge.

c Physiopathologie

Les auto-anticorps anti-FVIII sont composés essentiellement d'IgG, le plus souvent IgG1 ou IgG4 avec une prédominance de chaînes légères kappa. Ces IgG ne fixent pas le complément. Ces auto-anticorps expriment une restriction isotypique hétérogène et se fixent sur des sites antigéniques de la molécule FVIII entraînant une inhibition de son activité procoagulante. Plus rarement, des anticorps de type IgA ou IgM à activité anti-FVIII ont été rapportés en association à des lymphoprolifératons malignes ou des gammapathies monoclonales. Il est intéressant de souligner que des auto et/ou alloanticorps « naturels » anti-FVIII de type IgG peuvent être détectés chez environ 17 % d'individus sains donneurs de sang sans que l'activité du FVIII soit diminuée. Ces anticorps sont probablement dirigés contre des épitopes régis par un polymorphisme allotypique encore méconnu du FVIII humain. Si les mécanismes précis d'échappement au contrôle de l'autoréactivité restent à découvrir, la mise en évidence de la production simultanée chez des sujets sains d'anticorps anti-idiotypes capables d'inhiber la fixation des anticorps anti-FVIII au FVIII d'une part, et d'autre part de la présence d'IgG à activité anti-idiotypique neutralisant les auto-anticorps anti-FVIII dans des préparations d'IgIV, sont autant d'éléments en faveur du rôle prépondérant de ces anti-idiotypes dans la pathogénie et le traitement du déficit acquis en FVIII. Il reste néanmoins à établir plus précisément la part respective de l'excès d'auto-anticorps et/ou du déficit en anti-idiotypes dans le déclenchement de la maladie.

d Thérapeutique

La prise en charge thérapeutique du déficit acquis en facteur VIII lié à la présence d'un auto-anticorps a deux objectifs :
- permettre à la phase aiguë le contrôle du syndrome hémorragique par un traitement symptomatique et substitutif ;
- inactiver ou supprimer l'activité auto-anticorps anti-FVIII à l'aide d'un traitement immunomodulateur et/ou immunosuppresseur.

• Traitement symptomatique du syndrome hémorragique

Le premier temps de la prise en charge thérapeutique vise à contrôler le syndrome hémorragique lorsqu'il est directement menaçant (hématomes compressifs ou étendus, saignement actif) dans l'attente d'un effet du ou des traitements immunosuppresseurs ou plus rarement d'une guérison spontanée. Il faut prévenir tous les risques hémorragiques

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

en évitant par exemple les gestes traumatisants, la prise d'aliments durs pouvant blesser les voies aérodigestives supérieures, les contractions musculaires intenses et soutenues (risque d'hématomes musculaires). Outre la transfusion de concentrés érythrocytaires en cas de déglobulisation mal tolérée, le recours à un traitement substitutif « spécifique » est souvent rendu nécessaire. Son objectif, avant tout clinique, est également de ramener l'activité du FVIII à une valeur suffisante (supérieure à 1 %). En pratique, ni le plasma frais congelé ni le cryoprécipité ou encore le concentré de facteur VIII humain à doses conventionnelles ne contiennent suffisamment de facteur VIII pour surpasser ou neutraliser les capacités de l'inhibiteur. De rares succès ont néanmoins été rapportés avec de plus fortes doses de concentré de facteur VIII humain (100 U/kg puis 10 U/kg/h) lorsque l'auto-anticorps est à un taux faible (< 5 BU). De même le DDAVP (0,3 µg/kg) mérite d'être essayé dans ces circonstances. Chez les patients avec des titres élevés d'inhibiteurs, le recours aux transfusions de concentrés de cofacteurs du complexe prothrombinique, standard ou activés (IIa + VIIa + IXa + Xa) tels que l'Autoplex® (50 U/kg), encore appelés concentrés de FIX complexés, s'avère souvent efficace. Le risque de survenue d'une coagulation intravasculaire disséminée et/ou de thromboses et l'absence de tests *in vitro* fiables permettant de juger de leur efficacité empêchent toutefois leur utilisation systématique. Par analogie avec les patients atteints d'hémophilie A congénitale avec allo-anticorps anti-FVIII acquis, plusieurs études ont démontré l'efficacité du facteur VIII d'origine porcine (50-100 U/kg/8 h ou 4 U/kg/h) dans le déficit acquis en FVIII. Selon les études, le taux de réponse clinique immédiate est de l'ordre de 70 % et les effets secondaires (réactions anaphylactiques, thrombopénie) mineurs. Bien qu'aucun paramètre biologique ne permette de prédire la réponse clinique, certains auteurs insistent en revanche sur l'intérêt de rechercher avant traitement la présence d'anticorps circulants anti-FVIII porcin et de ne proposer ce traitement substitutif que lorsque ceux-ci sont absents ou à un taux faible (< 1 BU/mL) afin qu'ils soient efficaces et d'en limiter les effets secondaires. Enfin, le facteur VII activé recombinant prescrit selon les mêmes modalités que dans l'hémophilie A avec allo-anticorps anti-VIII s'est révélé efficace dans l'« hémophilie acquise » (90 µg/kg en bolus IV toutes les 3 heures pendant 2 jours).

• Traitement immunomodulateur

Parallèlement au traitement symptomatique, le traitement immunomodulateur ou suppresseur a pour but de neutraliser l'auto-anticorps acquis voire de réprimer le clone cellulaire responsable de sa synthèse accrue. La possibilité de rémission complète en *post partum* ou après prise médicamenteuse (pénicilline et dérivés) doit être gardée à l'esprit lors de l'interprétation des « succès » de ces différents traitements rapportés dans la littérature. Les immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse (Ig IV) sont parfois efficaces chez des patients avec déficit acquis en FVIII par le biais d'anticorps anti-idiotypes dirigés contre l'inhibiteur et contenus dans les Ig IV. Plusieurs études ont depuis confirmé l'efficacité des Ig IV dans cette indication à la dose totale habituelle de 2 g/kg/j sur 2 à 5 jours, même si l'efficacité se situe entre 25 et 37,5 %. Bien qu'il n'existe pas de corrélation stricte entre l'efficacité *in vivo* des Ig IV et les paramètres *in vitro*, en cas d'efficacité, une décroissance du taux de l'inhibiteur doit théoriquement s'observer dans les 48 heures suivant la première perfusion. L'efficacité est d'autant plus élevée que l'âge des donneurs du pool est plus élevé et que les femmes « donneuses » sont multipares (synergie par *pooling*). La possibilité de réponses à long terme après perfusion de gammaglobulines laisse supposer qu'elles doivent aussi agir en modulant la réponse immune (action sur les récepteurs Fc des lymphocytes ? sur le réseau idiotypique ?). L'efficacité des plasmaphérèses reste controversée. Leur utilisation est probablement à réserver, en association à un traitement substitutif en FVIII, à des patients avec un taux d'inhibiteur élevé et un saignement actif mettant en jeu le pronostic vital. De même, la technique d'épuration par immunoabsorption extracorporelle de l'auto-anticorps à l'aide de

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

colonnes contenant la protéine A de *Staphylococcus aureus* (qui a la propriété de fixer sélectivement les Ig G) mérite d'être mieux évaluée dans cette indication.

Parmi les thérapeutiques immunosuppressives proprement dites, les corticoïdes et le cyclophosphamide sont les plus utilisés. Les taux moyens de rémission obtenus sous corticoïdes seuls, généralement prescrits à la dose de 1 à 2 mg/kg/j pendant 3 semaines, varient de 54 à 69 % selon les études. Il semble par ailleurs que ce taux de réponse soit meilleur chez les patients ayant une pathologie auto-immune sous-jacente. En l'absence d'efficacité de la corticothérapie, l'attitude la plus communément admise est d'associer du cyclophosphamide par voie orale à la dose de 2 mg/kg/j. Le seul essai multicentrique contrôlé mené à ce jour et portant sur 31 patients a permis de démontrer l'efficacité supérieure de l'association cyclophosphamide-prednisone comparée à celle des deux produits prescrits en monothérapie avec un taux de succès de 68 %. Dans une autre étude non contrôlée, une rémission complète a été obtenue chez 11 patients sur 12 avec un taux d'inhibiteur initialement élevé (> 5 BU/mL), grâce à une triple association, cyclophosphamide-prednisone-vincristine, mais avec des complications infectieuses liées à une neutropénie chez 3 patients. Quelques cas isolés d'efficacité de la ciclosporine chez des patients non répondeurs aux autres immunosuppresseurs ont été rapportés justifiant à l'avenir l'évaluation de cet immunosuppresseur dans les études prospectives multicentriques. Enfin des cas plus anedoctiques d'efficacité du CCNU ou encore de l'interféron alpha ont été également rapportés. Les différentes modalités thérapeutiques ont été schématisées sous forme d'un arbre décisionnel *(fig. 17.1)*.

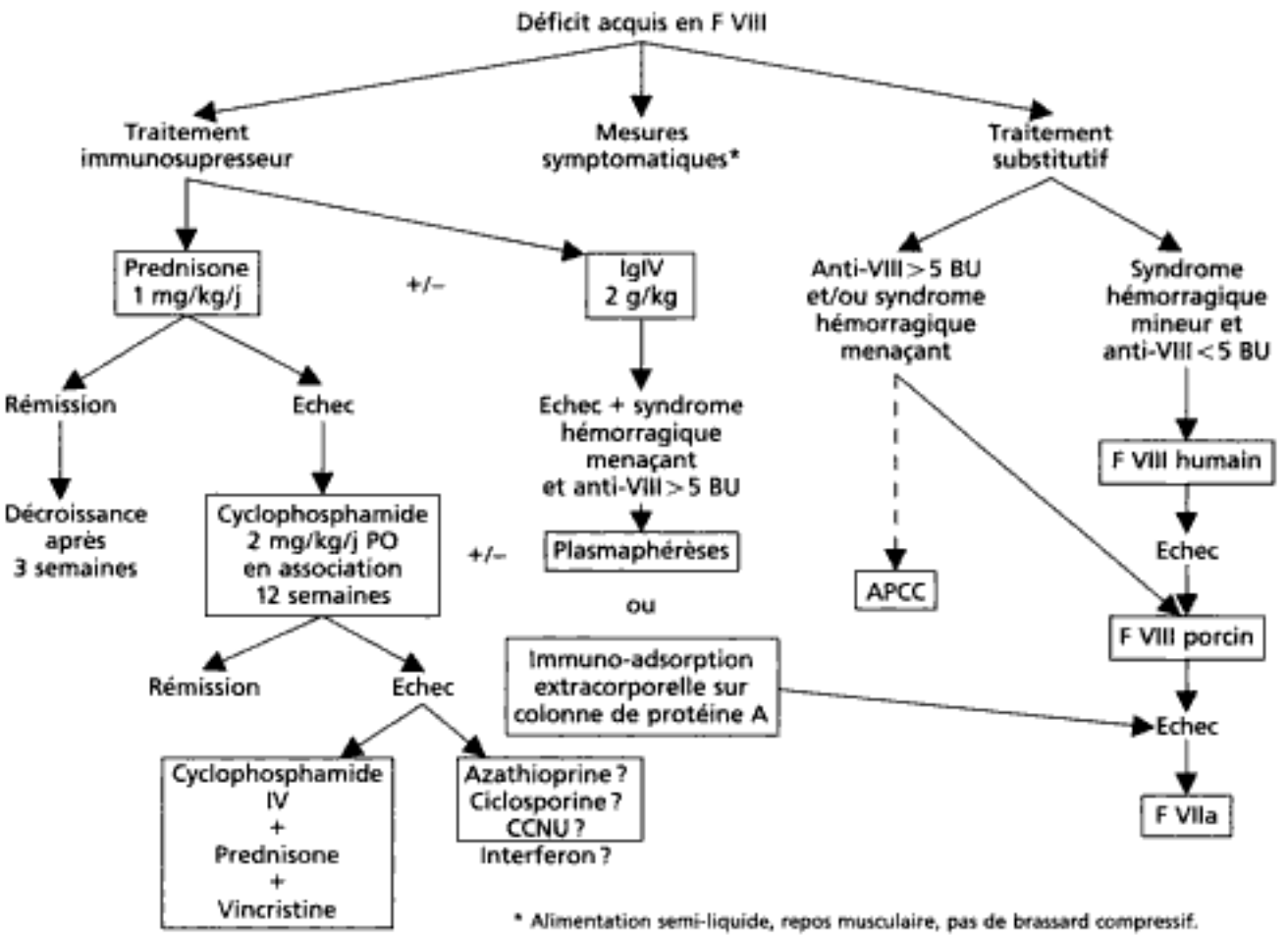


Figure 17.1 – Arbre décisionnel pour la prise en charge d'un déficit acquis en F VIII. BU : unités Bethesda ; APCC : concentré de complexe prothrombinique activé.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

2 Anticorps anti-facteur IX

Ils sont très rares. Les signes cliniques, les circonstances d'apparition et les pathologies associées sont identiques à celles rencontrées au cours des inhibiteurs acquis anti-VIII. La plupart disparaissent en 1 à 7 mois spontanément ou sous l'effet du traitement immunosuppresseur.

IV Allongement du temps de céphaline activé et du taux de prothrombine et anticoagulants circulants acquis

A Inhibiteurs du facteur II (prothrombine et thrombine)

Les anticorps anti-prothrombine sont fréquents chez les patients avec anticoagulant circulant de type lupique, mais pas à des taux suffisants pour induire une hypothrombinémie. Exceptionnellement, le taux de facteur II peut être inférieur à 30 % et s'accompagner de signes hémorragiques. Ces anticorps n'inhibent pas l'activité du facteur, mais se fixent sur un site non catalytique et accélère sa dégradation. Les données *in vitro* dans ces circonstances sont trompeuses, car le plasma d'un témoin corrige l'anomalie.

Des anticorps anti-thrombine ont été rapportés, associés à des maladies auto-immunes ou après utilisation locale de thrombine bovine au cours d'interventions chirurgicales responsable de l'apparition d'anticorps dirigés contre la thrombine bovine d'antigénicité croisée avec la thrombine humaine. Dans ces circonstances, le temps de thrombine est allongé et n'est pas corrigé par l'adjonction de bleu de toluidine ou de protamine (éliminant une activité de type héparine).

B Inhibiteurs du facteur V

La plupart des inhibiteurs acquis dirigés contre le facteur V surviennent après utilisation locale de thrombine ou de colle à la fibrine d'origine bovine. Ces préparations contiennent des traces de facteur V pouvant être responsables de l'apparition d'anticorps anti-facteur V bovin croisant avec le V humain. Dans les autres cas les anti-V sont isolés ou surviennent après des pathologies malignes, la prise d'antibiotiques, ou des transfusions sanguines. Les anticorps sont polyclonaux, souvent de type IgG, ou IgG et IgM.

Les manifestations cliniques sont variables et indépendantes de l'activité facteur V du plasma. Elles dépendraient surtout de l'accessibilité de l'anticorps au facteur V d'origine plaquettaire. La correction possible des troubles hémorragiques après transfusion plaquettaire est en faveur de cette hypothèse.

Ces anticorps disparaissent en général spontanément et rapidement dans les 2 mois. Les immunoglobulines intraveineuses peuvent être utiles, mais l'intérêt des traitements immunosuppresseurs reste discuté.

C Inhibiteurs du facteur X

Ils sont exceptionnels, surviennent chez des sujets âgés et disparaissent en général spontanément.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

V Allongement isolé du taux de prothrombine acquis

Les anticorps anti-facteur VII sont extrêmement rares. Ils sont dirigés contre le site actif du facteur inhibant ainsi sa fonction, ou sur des sites non actifs responsables de l'accélération de son élimination.

VI Allongement du temps de céphaline activé, du taux de prothrombine et du temps de thrombine, et anticoagulants circulants acquis

Ces inhibiteurs peuvent être responsables de l'inhibition de la fibrinoformation, de la polymérisation de la fibrine ou de la stabilisation des polymères par le facteur XIII.

A Inhibiteurs du fibrinogène et de la polymérisation de la fibrine

Le temps de thrombine est allongé. Le temps de reptilase est aussi allongé, éliminant une activité héparine circulante. L'inhibiteur allonge le temps de thrombine d'un plasma témoin. Les anticorps monoclonaux de type IgM diminuent la conversion du fibrinogène en fibrine et leur polymérisation, par interactions physiques ou par activité auto-anticorps. Des auto-anticorps de ce type sont parfois retrouvés au cours de l'évolution de lupus.

B Inhibiteurs de la stabilisation des polymères de fibrine

Les inhibiteurs du facteur XIII sont exceptionnels. Ils sont de type IgG et peuvent être dirigés contre les divers sites catalytiques du facteur XIII. Ils surviennent spontanément ou après traitement par isoniazide ou procaïnamide. Les complications hémorragiques associées à ce type d'anticorps sont en général graves. Le traitement fait appel aux concentrés de facteur XIII, aux traitements immunosuppresseurs et à l'arrêt du médicament responsable de sa survenue.

VII Allongement du temps de saignement : maladie de von Willebrand acquise

A Physiopathologie

Le facteur Willebrand (vWF) est fabriqué par les cellules endothéliales. Il se fixe aux récepteurs gpIb plaquettaires et entraîne l'agrégation des plaquettes aux sites des lésions de l'endothélium. Par ailleurs, il se lie au facteur VIIIc et le stabilise dans la circulation.

Les mécanismes d'inhibition de l'activité Willebrand sont complexes et multiples. Les anticorps anti-vWF peuvent être présents dans le cadre d'une réaction auto-immune plus générale (formes associées à des maladies auto-immunes ou des syndromes lymphoprolifératifs). Ces anticorps sont en général des IgG et inhibent le site actif de fixation à la gpIb plaquettaire du vWF. Parfois une immunoglobuline monoclonale isolée associée à un syndrome lymphoprolifératif présente une activité anti-vWF, mais peut aussi interférer par ses propriétés physicochimiques avec le vWF, sans liaison de type anticorps-antigène

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

(par l'intermédiaire de la partie Fab de l'Ig). La formation de ce complexe peut être responsable de l'augmentation du catabolisme du vWF.

Dans certains syndromes myélo ou lymphoprolifératifs, l'hyperexpression anormale de la protéine gpIb est responsable de l'adsorption du vWF sur les cellules tumorales. Il a même été démontré que dans certains cas les mutations acquises par les cellules tumorales de la protéine gpIb augmentaient son affinité pour le vWF.

Enfin au cours de l'hypothyroïdie, la production de vWF peut être réduite. La prise de ciprofloxacine peut s'accompagner d'une accélération du catabolisme des multimères de haut poids moléculaire du vWF, par un mécanisme mal élucidé.

B Epidémiologie et étiologie

Les inhibiteurs du facteur von Willebrand (vWF) surviennent plutôt chez les sujets âgés (âge médian 60 ans), avec un sex-ratio homme/femme de 1,5. Dans environ la moitié des cas, les inhibiteurs du vWF sont associés à un syndrome lymphoprolifératif, et plus rarement à un syndrome myéloprolifératif (20 % des cas), une maladie auto-immune (< 10 % des cas), une angiodysplasie digestive (10 % des cas), ou à des causes diverses qui sont résumées dans le *tableau 17.2*.

C Clinique

Un grand nombre de patients sont spontanément asymptomatiques et la découverte se fait sur un bilan biologique de routine. Cependant, dans la plupart des cas, des signes hémorragiques essentiellement cutanéomuqueux sont présents. Ces hémorragies sont d'apparition récente et l'interrogatoire ne retrouve pas d'histoire personnelle ou familiale suggérant un déficit congénital (accouchement, extraction dentaire, intervention chirugicale, etc.).

D Diagnostic biologique

Les tests utiles au diagnostic comportent un temps de saignement (Ivy), une numération de plaquettes, un dosage de l'activité du vWF par son activité d'agrégation à la ristocétine *in vitro* (vWF/RCO) ou au collagène (vWF/CBA), la mesure du facteur VIII coagulant (VIIIC), l'analyse des multimères de vWF, et des études de mélange des plasmas témoins et malades.

Le diagnostic de maladie de Willebrand acquise n'est pas facile et requiert une analyse stricte des données cliniques et de laboratoire. Le temps de saignement est normalement allongé et le chiffre de plaquettes est normal. Cependant, comme dans les maladies de Willebrand congénitales, le temps de saignement peut être normal. Le test d'activité *in vitro* d'agrégation à la ristocétine (vWF/RCO) est le plus sensible et le plus spécifique, mais il n'est pas toujours anormal. Dans ces cas, l'agrégation au collagène est parfois plus sensible (vWF/CBA). La recherche des multimères de Willebrand est anormale dans 75 % des cas comme dans les maladies de Willebrand congénitales de type 2 (anomalie qualitative). Elle peut montrer une diminution de la distribution des multimères de haut poids moléculaire. Ce test est perturbé quand une immunoglobuline IgM est présente (interférence lors de la migration électrophorétique).

La différence entre des maladies de Willebrand acquises et congénitales est parfois impossible sur les seules données biologiques. En effet les tests de mélange de plasma témoins et malades ne sont positifs que dans une minorité de cas. Dans ces cas il est possible de

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 17.2 – Maladies ou conditions associées à la survenue d'un inhibiteur acquis anti-facteur von Willebrand.

Maladies lymphoprolifératives	**Néoplasies**
Leucémie lymphoïde chronique	Tumeurs de Wilms
Lymphomes non hodgkiniens	Adénocarcinomes de l'estomac
Leucémie à tricholeucocyte	Corticosurrénalome
Maladie de Waldenström	Tumeur neuro-ectodermique
Gammapathies monoclonales	
Myélome multiple	
Maladies myéloprolifératives	**Divers**
Thrombocythémie essentielle	Hypothyroïdie
Polyglobulie primitive	Maladies cardiovasculaires (sténose aortique, prolapsus mitral, angiodysplasies digestives)
Leucémie myéloïde chronique	
Leucémie aiguë myéloblastique	Médicaments (ciprofloxacine, acide valproïque)
Leucémies myélomonocytaires chroniques	Infections virales (Epstein-Barr)
Maladies auto-immunes	
Sclérodermie	
Lupus érythémateux disséminé	
Connectivites mixtes	

purifier une IgG qui, en général, a une activité anti-vWF qui interfère avec le site de liaison à la protéine plaquettaire gpIb.

Le facteur VIIIc est parfois abaissé et le TCA est allongé, mais en général sans retentissement clinique. Cette diminution du VIIIc est exceptionnellement liée à la présence d'un inhibiteur spécifique associé, mais plus souvent la conséquence de la simple baisse du vWF qui doit normalement stabiliser le VIIIc.

E Thérapeutique

Le but du traitement est triple. Il vise à contrôler les épisodes hémorragiques, à prévenir les hémorragies en cas de nécessité d'intervention invasive, à traiter la pathologie associée et à diminuer l'activité de l'inhibiteur.

1 Traitement symptomatique préventif et curatif du syndrome hémorragique

L'administration de desmopressine (DDAVP) peut avoir un intérêt curatif et préventif. Son action est en général de courte durée et dépend du pouvoir inhibiteur du plasma ou des cellules tumorales. Les transfusions de cryoprécipités de facteur VIII/vWF permettent une augmentation du vWF et améliorent les signes hémorragiques. La durée de la réponse est très variable et doit être monitorée sur la pratique de temps de saignements répétés, de la mesure du vWF/RCO, vWF/Ag et des taux de FVIIIc.

2 Traitement spécifique de l'inhibiteur

Le traitement spécifique dépend essentiellement du mécanisme physiopathologique de l'inhibition. Cependant il reste souvent empirique, quand il n'est pas élucidé.

Le traitement de l'hypothyroïdie par la L-thyroxine permet l'augmentation du vWF. Le traitement et l'éradication d'une tumeur qui adsorbe le vWF permet la guérison. Les

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

immunoglobulines intraveineuses entraînent des rémissions surtout chez les patients avec un inhibiteur circulant et/ou associé à une gammapathie monoclonale de type IgG mais pas IgM. Les corticoïdes, les immunosuppresseurs, les plasmaphérèses sont efficaces dans les cas avec inhibiteurs circulants.

Ouvrages de référence

Annotation. Acquired haemophilia and its management. Br J Haematol 1995 ; 89 : 231-6.

Bouvry P, Recloux P. Acquired haemophilia. Haematologica 1994 ; 79 : 550-6.

Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. Thromb Haemost 1981 ; 45 : 200-3.

Green D, Rademaker AW, Briët E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with FVIII autoantibodies. Thromb Haemost 1993 ; 70 : 753-7.

Kessler CM. An introduction to FVIII inhibitors : the detection and quantitation. Am J Med 1991 ; 91 (Suppl 5A) : 1S-5S.

Schwartz SS, Gabriel DA, Aledort LM, Green D, Kessler M. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. Blood 1995 ; 86 : 797-804.

Tefferi A, Nichols W. Acquired von Willebrand disease : concise review of occurrence, diagnosis, pathogenesis, and treatment. Am J Med 1997 ; 103 : 536-40.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 18

Microangiopathies thrombotiques

Olivier Hermine

I Définition, classification, physiopathologie

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) sont caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie et de lésions thrombotiques des petits vaisseaux.

Elles sont dominées par deux grands syndromes, le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU), mais peuvent aussi être associées à des cancers, survenir au cours et/ou au décours de la grossesse, d'infections, après la prise de certains médicaments, dans la suite de transplantation d'organes ou de moelle ou dans l'évolution de certaines pathologies auto-immunes.

Les MAT ont longtemps été considérées comme la conséquence d'une agression de la paroi vasculaire par différentes substances (radicaux libres, auto-anticorps, etc.) ou d'une diminution de l'activité fibrinolytique de la paroi vasculaire (anticorps anti-GPIV, diminution de la production de prostacycline, etc.). La compréhension de la physiopathologie des MAT a nettement progressé avec la mise en évidence d'un taux anormalement élevé de multimères du facteur Willebrand dans le sérum de ces patients.

Le facteur Willebrand (vWF) circule dans le plasma en formant des multimères de 500 kD à 20 000 kD, composés de sous-unités de 250 kD. Ces multimères sont repliés et n'agrègent pas les plaquettes en condition normale. Dans les zones où les forces de cisaillement (capillaires, artères sténosées, etc.) sont importantes, les multimères de vWF se déplient et agrègent les plaquettes. Ces multimères sont normalement dégradés par une protéase récemment identifiée, de 200 kD, activée par le calcium. Cette protéase n'agit que si les multimères sont dénaturés par des agents chimiques ou déployés par les forces de cisaillement rhéologiques, particulièrement élevées dans les petits capillaires. La protéase évite donc physiologiquement l'agrégation potentielle des plaquettes à la paroi des vaisseaux par l'intermédiaire des multimères de vWF. L'activité de cette protéase est absente ou diminuée dans le PTT. Cette diminution d'activité est liée à un déficit de production de la protéase dans les formes familiales et à la présence d'un inhibiteur circulant dans les formes non familiales. Cet inhibiteur est le plus souvent un auto-anticorps de type IgG qui disparaît lors des rémissions du PTT. A l'inverse, dans le SHU, l'activité protéasique du facteur Willebrand est normale, mais les toxines bactériennes (vérotoxine, TNF d'origine bactérienne...) stimuleraient les cellules endothéliales qui libèrent massivement des multimères de facteurs vWF. De même, les formes familiales de SHU liées à un déficit en facteur H, régulateur de la voie alterne d'activation du complément, sont liées à une activation des cellules endothéliales par le complément expliquant la baisse du C3 observée dans ces circonstances.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

La mise en évidence d'une quantité anormale de multimères géants de facteur Willebrand et d'un déficit potentiel de la protéase permettant leur clivage ont permis d'éclairer la physiopathologie des MAT, de séparer d'un point de vue moléculaire les SHU des PTT et de définir des stratégies thérapeutiques fondées sur ces connaissances physiopathologiques.

II Syndrome hémolytique et urémique

Il survient plus fréquemment chez l'enfant principalement dans les deux premières années de la vie et chez l'adulte jeune. Il est caractérisé, en dehors de l'atteinte hématologique, par une atteinte rénale constante.

A Epidémiologie

Dans sa forme classique, il survient chez les enfants en bonne santé de façon isolée, ou sous forme de petites épidémies, le plus souvent à la suite d'une gastroentérite avec diarrhée hémorragique et vomissements, à colibacilles 0157:H7 producteurs de vérotoxine ou, plus rarement, suite à un syndrome fébrile sans caractéristique particulière. Les infections à shigelle, pneumocoque, salmonelle peuvent également être mises en cause.

De façon exceptionnelle, certaines vaccinations (diphtérie, coqueluche, tétanos, poliomyélite, rougeole, rubéole...) ont pu être jugées responsables de SHU. Les formes récidivantes de syndrome hémolytique et urémique sont en général de mauvais pronostic avec une mortalité d'environ 30 %, contre 5 % dans les formes sporadiques.

B Signes cliniques

Après une phase prodromique avec fièvre et signes digestifs, le début est en général brutal avec pâleur, douleurs abdominales, vomissements, accompagnés d'urines sombres suivies d'une oligurie allant souvent jusqu'à l'anurie.

A l'examen, il existe une pâleur, un ictère. On peut observer des signes hémorragiques avec des lésions purpuriques, des ecchymoses, et une hémorragie digestive basse liée à une colite ischémique. Une hépatomégalie est possible sans splénomégalie. Les reins sont palpables et douloureux. Les signes neurologiques sont beaucoup moins fréquents que dans le purpura thrombotique thrombocytopénique, liés à des poussées d'hypertension artérielle et à l'insuffisance rénale, essentiellement à type de convulsions et de troubles de la conscience. La tension artérielle est fréquemment élevée malgré la déshydratation secondaire à la diarrhée initiale.

C Signes biologiques

Il existe une anémie hémolytique mécanique, l'hémoglobine est abaissée, les réticulocytes élevés (> 120 000/mm^3), l'haptoglobine effondrée, la bilirubine n'est pas toujours élevée (hémolyse intravasculaire plus que tissulaire) et surtout le frottis sanguin retrouve la présence de schizocytes.

Le chiffre des plaquettes est généralement abaissé, de façon grossièrement parallèle à l'anémie.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

La créatinine et l'urée sont élevées. L'étude du sédiment urinaire objective la présence d'albumine, d'une hématurie et d'une leucocyturie microscopiques.

L'hémostase ne retrouve pas de signe de coagulation intravasculaire disséminée : la fibrine, les facteurs V et VIII sont en général normaux ou élevés.

Le complément total ainsi que les fractions C3 et le C4 peuvent être abaissés.

D Diagnostic

Devant ce tableau typique, les examens histologiques ne sont pas nécessaires. Cependant dans certaines formes atypiques, notamment en l'absence de schizocytes, la biopsie rénale peut être utile au diagnostic.

Les glomérules sont congestifs et infarcis avec des thromboses hyalines (PAS+) des capillaires glomérulaires. Il existe un certain degré d'hypertrophie des cellules endothéliales du mésangium.

Dans les formes plus sévères où la récupération rénale est moins bonne, il existe une atteinte des artérioles glomérulaires afférentes, des artères interlobulaires avec épaississement de la paroi, dépôts endothéliaux voire nécrose fibrinoïde des parois. Cette artériopathie occlusive peut s'accompagner d'une nécrose corticale focale allant jusqu'à la nécrose complète du cortex rénal.

E Pronostic

Depuis l'avènement des traitements de réanimation, la mortalité est faible, inférieure à 5 %. Cependant la récupération complète des fonctions rénales n'est observée que dans 70 % des cas. Les facteurs de mauvais pronostic sont liés à la sévérité de la phase aiguë, à la durée de l'anurie, et à l'extension des lésions rénales appréciées par la biopsie rénale ou évaluées par l'échographie et/ou le scanner des cortex rénaux.

La survenue d'un SHU à l'âge adulte, ainsi que les formes récurrentes seraient également de plus mauvais pronostic.

F Traitement

Le traitement n'est pas bien codifié et il fait appel à un traitement symptomatique de l'insuffisance rénale et de l'hypertension artérielle, d'une part, et d'autre part à un traitement spécifique visant à diminuer la formation des thrombi artériolaires.

Le traitement symptomatique en cas d'anurie de moins de 24 heures consiste en un rééquilibrage des désordres hydroélectrolytiques et de l'équilibre acido-basique. La tension artérielle doit être normalisée. Les transfusions de culots globulaires ne sont à effectuer qu'en cas d'anémie sévère mal tolérée en raison du risque de surcharge vasculaire.

L'hémodialyse peut être nécessaire en cas d'anurie persistante malgré une rééquilibration hydroélectrolytique et un traitement diurétique. Elle est également indiquée en cas de crise comitiale liée à l'élévation de l'urée.

Le traitement spécifique est beaucoup plus discuté, aucune étude prospective n'ayant fait la preuve de son efficacité. Les traitements antibiotiques ne sont pas utiles et pourraient même favoriser la libération de toxine. Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt de résines qui neutraliseraient par adsorption les vérotoxines. L'héparine à dose efficace et les antiagrégants plaquettaires (aspirine, dipyridamole) sont souvent utilisés. Les agents fibrinolytiques (urokinase) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et pourraient même

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

être dangereux. Dans les formes sévères, surtout chez l'adulte jeune, les échanges plasmatiques pourraient être bénéfiques en épurant le plasma des multimères vW. Dans les formes associées aux infections à pneumocoque, les perfusions de plasma et les échanges sont contre-indiqués car les anticorps dirigés contre les antigènes bactériens contenus dans le plasma peuvent favoriser la polyagglutination et l'hémolyse. Le traitement fait appel aux antibiotiques et aux culots globulaires lavés.

Les formes de SHU réfractaires, menaçant le pronostic vital avec signes neurologiques graves ou hémorragiques secondaires à une thrombopénie profonde, peuvent exceptionnellement être améliorées par la néphrectomie bilatérale.

III Purpura thrombotique thrombocytopénique (syndrome de Moschcowitz)

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est un syndrome rare, survenant essentiellement chez l'adulte jeune, caractérisé par l'association de cinq signes cardinaux : une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie, de la fièvre, une atteinte du système nerveux central et une atteinte rénale.

A Epidémiologie et étiologies

Il peut s'observer à tout âge mais préférentiellement chez l'adulte jeune et plus fréquemment chez la femme (F/H = 3/2).

Il est le plus souvent idiopathique. Cependant dans environ 20 % des cas, il peut être associé à une pathologie sous-jacente bien définie, telle qu'une infection (VIH+), une grossesse, un lupus érythémateux systémique, une autre connectivite (polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, sclérodermie, polymyosite), à des anticorps antiphospholipides dans leur forme primaire ou associés à une connectivite, une vascularite (périartérite noueuse, maladie de Horton), à la maladie de Castleman ou au syndrome POEMS *(voir 16)*.

Après guérison les rechutes sont rares, mais il a été décrit des cas chroniques pouvant durer plusieurs dizaines d'années.

B Signes cliniques

Le début est en général brutal, rarement précédé de prodromes à type de syndrome infectieux viral. Les signes hémorragiques et neurologiques sont les premiers à apparaître, suivis de la fièvre et de l'insuffisance rénale.

Les signes neurologiques sont intermittents et fluctuants et sont parfois mal systématisés, à type de céphalée, de confusion, de stupeur, d'hémiparésie, de paralysie des nerfs crâniens, de comitialité... L'insuffisance rénale est modérée, contrairement au SHU, à diurèse conservée et n'a pas de valeur pronostique. Il en est de même pour l'hypertension artérielle.

D'autres atteintes plus rares sont observées au niveau myocardique avec troubles de la repolarisation, endocardiques avec formation d'embols intracardiaques, troubles respiratoires, atteinte pancréatique, ou atteinte rétinienne...

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

C Signes biologiques

L'anémie et la thrombopénie ont les mêmes caractéristiques que dans le SHU. Il existe parfois une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. On peut également rencontrer de façon exceptionnelle des signes discrets de coagulation intravasculaire disséminée.

D Diagnostic

La présence des cinq signes cardinaux du PTT (anémie hémolytique, thrombopénie, atteinte neurologique, fièvre et insuffisance rénale) est suffisante pour porter le diagnostic et les preuves histologiques ne sont pas nécessaires. Cependant dans les formes non complètes, surtout si les schizocytes ne sont pas retrouvés sur le frottis sanguin, ils peuvent être utiles.

Tous les organes sont atteints par la microangiopathie avec une atteinte des artérioles et des capillaires identique à celle observée dans le SHU. La biopsie médullaire et des glandes salivaires accessoires permettrait de retrouver ces lésions dans plus de 50 % des cas.

E Pronostic

Grâce aux nouvelles thérapeutiques, le pronostic est passé de 10 % de survie à 1 an à 80 %.

F Traitement

Le traitement symptomatique fait appel à la correction des troubles hydroélectrolytiques, aux antipyrétiques, aux anticomitiaux, voire à l'assistance respiratoire en cas de coma.

Les transfusions de culots globulaires sont nécessaires en cas d'anémie profonde. Bien que non logique, la transfusion de plaquettes semble justifiée en cas d'hémorragie non contrôlée ; celle-ci doit se faire en semi-continu, par exemple à raison de 4 unités toutes les 4 heures.

Le traitement spécifique repose sur les échanges plasmatiques qui ont démontré leur efficacité. Ils permettent d'éliminer les multimères de vWF, les anticorps inhibiteurs de la protéase des multimères de vWF, et d'apporter de grandes quantités de protéase. Les échanges doivent être abondants, environ 60 mL/kg/j au début (environ 1,5 × volume plasmatique) avec du plasma frais congelé. Ils sont à répéter tous les jours jusqu'à disparition des signes cliniques et normalisation de l'état biologique. La surveillance se fera sur la schizocytose, la réticulocytose, l'haptoglobine et le chiffre des plaquettes. Après normalisation, six à huit séances d'échange sont souvent nécessaires dont la fréquence reste à discuter (tous les jours ou deux à trois fois par semaine). Dans les formes réfractaires, l'apport d'un surnageant de cryoprécipité de plasma débarrassé des multimères de vWF, du fibrinogène et de la fibronectine serait d'une efficacité supérieure.

Les autres traitements n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Les corticoïdes à forte dose peuvent diminuer les signes neurologiques en diminuant l'œdème, mais ont l'inconvénient d'augmenter les risques infectieux.

En l'absence de CIVD (exceptionnelle), l'héparine ne semble pas justifiée. Les antiagrégants plaquettaires sont souvent utilisés (aspirine : 500 mg à 1 g/j en 2 ou 3 prises) ou le dipyridamole (100 mg 4 fois par jour).

Dans les formes réfractaires à ces traitements ou récidivantes, il a été proposé avec un certain succès des perfusions hebdomadaires de vincristine (1,5 à 2 mg), ou la splénectomie. Dans ces cas, il a été démontré que ces traitements agissent en diminuant la

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

synthèse de l'anticorps anti-protéase. Les formes familiales associées à un déficit en protéase peuvent bénéficier de l'apport régulier de plasma frais.

IV Microangiopathie associée au cancer

A Epidémiologie

La microangiopathie est rare au cours des cancers, environ 3 cas pour 1 000. Elle serait liée à la présence d'embols tumoraux responsables de thrombus fibrineux dans les petits vaisseaux. Le cancer de l'estomac est en cause dans la moitié des cas, suivi des cancers du sein, du poumon, du pancréas, d'origine inconnue, de la prostate, du côlon ou du foie. Ces cancers sont en général métastatiques.

B Signes cliniques et biologiques

L'anémie hémolytique est en générale importante et brutale, la réticulocytose n'est pas toujours élevée, et le frottis sanguin objective fréquemment une érythromyélémie en raison d'un envahissement médullaire par les cellules tumorales. Le taux des plaquettes est également très bas, avec dans 50 % des cas une CIVD.

Il n'y a généralement pas d'insuffisance rénale. Les signes neurologiques ne sont pas fluctuants comme dans le PTT et sont en général liés à une hémorragie ou à des métastases intracérébrales.

C Diagnostic

La biopsie médullaire est un examen important, montrant une hyperplasie érythroblastique, à chiffre normal de mégacaryocytes.

Dans plus de 60 % des cas elle permet de faire le diagnostic, en retrouvant des métastases médullaires.

D'autres examens morphologiques peuvent être nécessaires pour apprécier l'extension métastatique et rechercher le cancer primitif.

D Traitement

Le traitement est en général décevant.

Malgré l'hémolyse, les transfusions sont souvent nécessaires en grande quantité (en partie liées à l'absence de régénération médullaire) et ne se compliquent pas, en général, d'insuffisance rénale.

La transfusion de plaquettes et d'héparine est utile en cas de CIVD.

Les autres thérapeutiques habituellement utilisées dans le PTT sont peu ou pas efficaces et seule la chimiothérapie, si elle permet une régression tumorale, améliore la microangiopathie.

Exceptionnellement, dans les formes sans CIVD, les échanges plasmatiques peuvent être efficaces.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

V Autres microangiopathies

A Secondaires à la chimiothérapie

Elles surviennent essentiellement après la prise de mitomycine C, et plus rarement de méthyl-CCNU ou après combinaison de cisplatine-bléomycine, daunorubicine-cytosine arabinoside.

Le tableau biologique est identique à celui du PTT.

Le tableau clinique débute en général plusieurs semaines après la fin du traitement, parfois plus d'un an après, alors que les patients sont en rémission complète. La fièvre et l'atteinte neurologique sont plus rares que dans le PTT. Il peut exister une insuffisance rénale, une hypertension artérielle, une atteinte pulmonaire hypoxémiante liée à un œdème lésionnel.

Le pronostic est péjoratif avec plus de 50 % de décès, de complications pulmonaires et rénales.

D'un point de vue thérapeutique la chimiothérapie doit être arrêtée.

Les échanges plasmatiques peuvent améliorer les signes hématologiques mais n'ont en général pas d'effet sur l'insuffisance rénale. L'héparine, les antiagrégants plaquettaires n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Les transfusions doivent être évitées car elles peuvent aggraver les anomalies rénales et pulmonaires.

B Secondaires à la quinine et ses dérivés et à la ticlopidine

Un authentique tableau de PTT peut survenir après la prise de quinine ou de ses dérivés (même en très faible quantité comme dans certaines boissons), ou de ticlopidine. Le traitement fait appel à l'arrêt du médicament et à un traitement symptomatique.

C Microangiopathies au cours des greffes d'organes

Elles surviennent surtout après greffe de rein ou allogreffe de moelle, se présentant comme un authentique PTT ou SHU et posant dans ce dernier cas un problème diagnostique avec un rejet de greffe rénale.

Au cours de l'allogreffe de moelle, le tableau peut être dissocié avec prédominance des signes neurologiques et faible intensité du tableau hématologique, parfois méconnu quand la schizocytose est faible. Ces microangiopathies ne semblent pas s'accompagner d'une diminution de l'activité protéasique des multimères du vWF.

La ciclosporine utilisée dans les greffes est souvent incriminée et doit être arrêtée, permettant parfois de stopper l'évolution de la microangiopathie.

Dans les formes sévères, les échanges plasmatiques sont parfois utiles.

D Microangiopathie thrombotique et grossesse

Une poussée d'éclampsie, avec hypertension artérielle et CIVD, peut entraîner un tableau de microangiopathie avec anémie hémolytique.

Il faut la distinguer d'authentiques SHU survenant dans le post-partum et de PTT survenant eux plus fréquemment en pré-partum.

Le traitement de l'éclampsie repose essentiellement sur un accouchement rapide. L'héparine est inefficace. Les échanges plasmatiques n'ont montré leur efficacité que si les signes

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

persistent en post-partum, ou quand il existe une atteinte hépatique dans le cadre d'un syndrome de stéatose gravidique. Une infection urinaire doit être systématiquement recherchée car parfois causale et doit être traitée. Les traitements du PTT et du SHU survenant en cours ou au décours de la grossesse sont identiques à ceux du PTT idiopathique.

E Hypertension maligne et sclérodermie

Les poussées d'hypertension maligne peuvent s'accompagner d'un tableau de microangiopathie liée à des altérations des cellules endothéliales, particulièrement au niveau rénal, avec hyperplasie des cellules musculaires lisses de l'appareil juxtaglomérulaire, et nécrose fibrinoïde des artérioles rénales. Le traitement fait appel au contrôle de l'hypertension par des antihypertenseurs. Des lésions vasculaires identiques sont observées dans la sclérodermie, parfois indépendamment d'une poussée d'hypertension *(voir 33)*.

Ouvrages de référence

Furlan M, Robles R, Gallisena M *et al.* Von Willebrand factor cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1578-84.

Ruggenenti P, Remuzzi G. The pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol 1996 ; 56 : 191-9.

Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1585-94.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 19

Syndromes hémophagocytaires Activation des macrophages

Thomas Papo

I Historique

En 1939, un « nouveau » syndrome (réticulose médullaire histiocytaire) a été mis en évidence, dont l'évolution était invariablement fatale, associant une altération de l'état général fébrile, une organomégalie (lymphadénopathie, hépatosplénomégalie) et une pancytopénie périphérique. Histologiquement, cette affection des organes hématopoïétiques était caractérisée par une infiltration tissulaire macrophagique. En 1966, Rappaport regroupe les nombreuses observations décrivant une prolifération systémique d'histiocytes atypiques sous le terme d'histiocytose maligne. En 1975, Chandra émet l'hypothèse que ce syndrome pourrait apparaître, dans certains cas, comme un phénomène transitoire non néoplasique. Risdall, en 1979, identifie une entité anatomoclinique distincte en rapportant les cas de 19 patients dont la pathologie comportait des symptômes cliniques et biologiques similaires. Le caractère réversible de la prolifération histiocytaire systémique et l'aspect cytologique mature des cellules impliquées permettaient d'isoler le concept de syndrome hémophagocytaire réactionnel, d'évolution non maligne et surtout lié à une infection virale.

Depuis, le spectre des affections associées à ce syndrome s'est largement étendu, incluant tous types d'agents infectieux pathogènes, les néoplasies d'origine hématologique ou non, certaines maladies inflammatoires et les déficits immunitaires congénitaux ou acquis.

Ce syndrome est marqué par la prolifération inappropriée de macrophages bénins activés, caractérisée par une hémophagocytose intense.

II Classification

Le syndrome hémophagocytaire, ou syndrome d'activation inappropriée du système monocyte-macrophage, appartient au groupe des histiocytoses non langerhansiennes et non malignes.

Les maladies macrophagiques hémophagocytaires non malignes se distinguent par la prolifération systémique de macrophages phagocytant et digérant des éléments figurés sanguins incluant globules rouges, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et plaquettes. Ces macrophages sont cytologiquement bénins et apparaissent comme « réac-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

tionnels ». Parmi les syndromes hémophagocytaires fulminants, la lymphohistiocytose familiale érythrophagocytaire apparaît comme un modèle de syndrome hémophagocytaire génétique associé à un déficit de l'immunité humorale et cellulaire, mais dont les caractéristiques cliniques et histopathologiques sont similaires à celles observées dans les syndromes hémophagocytaires sporadiques réactionnels.

A part, l'histiocytose sinusale avec lymphadénopathie massive, ou *maladie de Rosaï-Dorfman*, qui fait également partie des syndromes hémophagocytaires. La phagocytose intéresse ici plus particulièrement les lymphocytes, retrouvés intacts à l'intérieur des macrophages. Elle atteint préférentiellement les enfants de moins de 10 ans, mais peut aussi survenir à tout âge. On note une hypertrophie caractéristique des ganglions cervicaux, mais la lymphadénopathie peut être généralisée. La prolifération macrophagique, étudiée chez les sujets de sexe féminin, serait polyclonale. Par ailleurs, il existe des localisations extranodales dans environ 30 % des cas et un syndrome inflammatoire biologique. La progression clinique est lente et l'évolution généralement spontanément régressive. L'étiologie n'est, à l'heure actuelle, pas connue.

III Définition

La définition du syndrome hémophagocytaire est non seulement cytohistologique mais aussi clinique et biologique.

En effet, l'hémophagocytose, ou phagocytose des éléments figurés du sang, témoin de l'activation macrophagique, est une anomalie cytologique non spécifique et peut être mise en évidence dans de nombreuses pathologies (hémopathies malignes, anémies hémolytiques, myélodysplasies, certaines néoplasies métastasées à la moelle, infections...).

Ainsi, pour que le diagnostic soit établi, l'hémophagocytose histologique doit être associée à un tableau clinique et biologique cohérent, associant des symptômes généraux marqués, une organomégalie et des anomalies biologiques comportant souvent une atteinte hépatique, une coagulopathie et une cytopénie périphérique sanguine.

IV Epidémiologie

Le cadre physiopathologique auquel appartient le syndrome hémophagocytaire peut différer selon l'âge du patient : la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale apparaît, par exemple, comme un modèle de syndrome hémophagocytaire génétiquement déterminé et survenant précocement chez l'enfant. L'activation inappropriée des macrophages liée à une pathologie maligne apparaît en général chez l'adulte. Le syndrome hémophagocytaire associé aux virus peut survenir à tout âge. Il ne semble pas y avoir d'atteinte préférentielle en fonction du sexe. L'incidence de ce syndrome n'est pas définie précisément, mais sa fréquence semble sous-estimée.

V Clinique

La durée d'évolution des différents symptômes présentés par les patients avant la réalisation du diagnostic final varie de façon importante, entre quelques jours et plusieurs mois.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

A Symptômes généraux

Les signes généraux sont en général très marqués, de début brutal et d'évolution rapidement progressive. La fièvre est quasiment constante, souvent très élevée (> 39 °C), parfois désarticulée, avec sueurs et frissons.

B Organomégalie

Elle est le témoin de l'infiltration tissulaire par le contingent histiocytaire : hépatomégalie, splénomégalie et plus rarement polyadénopathie superficielle. Cette organomégalie est d'expression variable, prenant parfois un aspect pseudotumoral dans les formes infantiles.

C Atteinte cutanée

Un ictère est souvent présent. Les signes hémorragiques (purpura, hématomes...) sont fréquemment au premier plan. On retrouve parfois un œdème localisé ou généralisé (anasarque dans certaines formes de syndrome hémophagocytaire chez l'enfant). La panniculite histiocytaire cytophagique correspond à une manifestation cutanée spécifique du syndrome hémophagocytaire. Les lésions peuvent aussi être morbilliformes, nodulaires, ulcérées, ou croûteuses.

D Atteinte neurologique

L'atteinte du système nerveux central est possible, surtout notable dans les formes infantiles (lymphohistiocytose familiale) : irritabilité, confusion mentale, ataxie, troubles visuels, crises convulsives, raideur de nuque avec vomissements, hémiplégie ou tétraplégie et des signes non spécifiques d'hypertension intracrânienne. Ces troubles neurologiques peuvent être responsables du décès des patients.

Des atteintes neurologiques périphériques, essentiellement par axonopathie avec paralysies périphériques et/ou des paires crâniennes, ont également été décrites.

E Atteinte pulmonaire

Une dyspnée avec toux sèche ou même un syndrome de détresse respiratoire aigu ont été rapportés. Il n'est pas rare de mettre en évidence un infiltrat interstitiel diffus sur la radiographie des poumons.

F Signes digestifs

Il s'agit essentiellement d'hémorragies digestives, parfois gravissimes, témoins de la thrombopénie et de la coagulopathie. Des troubles du transit à type de diarrhées ont également été rapportés.

VI Biologie

A Atteinte hématologique

La cytopénie est un paramètre constant dans le syndrome hémophagocytaire. Celle-ci implique au moins deux lignées cellulaires en début d'évolution, généralement les glo-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

bules rouges et les plaquettes. Cette cytopénie est de degré variable et évolue très souvent vers la pancytopénie, notée chez 75 % des patients. La cytopénie relèverait d'un mécanisme mixte : infiltration tissulaire avec hémophagocytose, notamment des précurseurs hématopoïétiques, et libération de facteurs plasmatiques inhibant l'hématopoïèse.

La thrombopénie est précoce et sévère, retrouvée dans plus de 90 % des cas. La lignée plaquettaire est la première touchée. Le nadir est régulièrement inférieur à 50 000 plaquettes par mm^3. Son mécanisme est central, mais également parfois périphérique, notamment par le biais d'une coagulation intravasculaire disséminée, ce qui complique la prise en charge transfusionnelle. Dans de rares cas, la présence d'anticorps antiplaquettes a été rapportée.

L'anémie est notée dans 80 à 100 % des cas. Elle peut être d'évolution rapide avec une perte de 4 à 6 points d'hémoglobine en quelques jours. Elle est à la fois centrale, par avortement intramédullaire lié au moins en partie à la phagocytose des précurseurs érythroblastiques, et périphérique par érythrophagocytose extrahématopoïétique. Cela rend compte de son caractère particulier : elle est normocytaire, normochrome, arégénérative, mais associe des stigmates d'anémie hémolytique intratissulaire avec érythroblastose, chute de l'haptoglobine, augmentation des LDH et de la bilirubine libre. Le Coombs érythrocytaire est habituellement négatif.

La leucocytose est variable. La leucopénie est plus tardive, apparaissant dans 60 % des cas, marquée par une lymphopénie et surtout par une neutropénie. Le chiffre de leucocytes est normal chez environ 25 % des patients. La présence de grands lymphocytes hyperbasophiles dans le sang circulant, soit un syndrome mononucléosique parfois objectivé en l'absence d'infection virale démontrée, est relevée dans 13 % des cas. Des histiocytes hémophagocytaires ou des monocytes vacuolés atypiques circulant dans le sang périphérique sont rarement rapportés.

Les anomalies de l'hémostase sont retrouvées dans 50 à 70 % des cas, selon les séries, nettement dominées par l'apparition d'une fibrinopénie isolée significative, souvent inférieure à 0,5 g/L. Il s'y associe parfois un allongement du temps de thrombine, du temps de prothrombine et du temps de céphaline activé, en dehors de toute anomalie hépatique ou de déficit en vitamine K. Une coagulation intravasculaire disséminée peut survenir, aggravant la thrombopénie préexistante. Elle peut être responsable de la survenue d'hémorragies gravissimes, entraînant le décès, et constitue un facteur de mauvais pronostic.

B Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique est fréquente, d'intensité variable. L'élévation des transaminases est en général précoce, notée dans 60 à 90 % des cas, en moyenne de 5 à 10 fois la normale, parfois majeure avec des chiffres supérieurs à 100 fois la normale et accompagnée de signes d'insuffisance hépatocellulaire (baisse du facteur V, hypoalbuminémie...). La cholestase est plus tardive.

C Autres anomalies biologiques

L'élévation des LDH est quasiment constante et souvent importante.

L'hypertriglycéridémie est caractéristique de la phase active et présente dès les stades initiaux de la maladie. Les chiffres moyens se situent aux alentours de 3 fois la normale, jusqu'à 7 fois la normale. Lors de la guérison, le taux de triglycérides revient à la normale.

L'hyperferritinémie représente un paramètre assez caractéristique du syndrome hémophagocytaire. L'élévation est trop importante pour être expliquée par un syndrome inflammatoire, la nécrose hépatique ou la présence d'une coagulation intravasculaire

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

disséminée. Des chiffres supérieurs à 12 000 ng/L sont régulièrement retrouvés dans les différentes séries de la littérature, parfois de l'ordre de 400 000 ng/L. Le taux de ferritine sérique pourrait être un indicateur de l'activité de la maladie et un marqueur de réponse au traitement. La persistance d'une hyperferritinémie au cours de l'évolution du syndrome d'activation macrophagique représenterait un facteur de mauvais pronostic.

Une hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique est fréquente dans les formes infantiles de syndrome hémophagocytaire.

Une insuffisance rénale aiguë requérant l'hémodialyse a été signalée dans certaines formes sévères de l'affection.

VII Cytologie, histologie

Les histiocytes ont un aspect cytologique bénin et une apparence bien différenciée. Le rapport nucléocytoplasmique est bas, la chromatine nucléaire mature, les nucléoles sont peu apparents. Le cytoplasme est abondant, faiblement éosinophile, et contient de nombreuses vacuoles de 2 à 5 microns de diamètre contenant des éléments cellulaires intacts ou partiellement digérés. Ces éléments figurés phagocytés sont identifiables et correspondent à des érythrocytes, des érythroblastes, des plaquettes, des granulocytes et des lymphocytes. Cette hyperplasie histiocytaire est généralement mise en évidence au niveau des organes hématopoïétiques (moelle, foie, rate, ganglions) mais elle peut affecter d'autres viscères (SNC, poumon, peau).

Le myélogramme semble être l'examen le plus sensible. Les histiocytes représentent souvent plus de 5 % des cellules nucléées de la moelle dans ce syndrome. Ils sont en général retrouvés à la périphérie du frottis médullaire et peuvent ainsi facilement être endommagés lors de l'étalement, ce qui complique encore l'étude de leur morphologie. Le degré d'infiltration médullaire par les histiocytes avec ou sans hémophagocytose, hautement variable, ne semble pas représenter un facteur pronostique péjoratif. D'ailleurs, la gravité du tableau clinique et biologique est parfois discordante avec une hémophagocytose médullaire minime voire absente.

Au stade initial, l'activité hématopoïétique peut rester conservée avec une cellularité médullaire normale, voire accrue. La lignée rouge peut apparaître dysplasique, avec une mégaloblastose témoin de l'érythropoïèse active en réponse à l'hémolyse intramédullaire. Une plasmocytose et la présence de lymphocytes activés sont fréquemment retrouvées. L'évolution peut être marquée par une aplasie médullaire.

La biopsie médullaire peut révéler les mêmes anomalies, mais les images d'hémophagocytose sont moins constantes. Cet examen s'avère particulièrement utile dans la mise en évidence de pathologies associées sous-jacentes (lymphome) et devrait être réalisé de façon concomitante avec le myélogramme, les deux examens apportant des informations différentes.

VIII Etiologie

Comme nous l'avons vu, les situations pathologiques associées à la survenue d'un syndrome hémophagocytaire sont diverses, le plus souvent marquées par un état « dysimmunitaire » sous-jacent.

Henter et le Study Group of the Histiocyte Society distinguent les formes primitives et

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

héréditaires de syndrome hémophagocytaire, représentées par la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale ou sporadique (regroupées sous le terme général de lymphohistiocytose hémophagocytaire) survenant dans l'enfance, et les formes secondaires habituellement associées à des thérapeutiques immunosuppressives, une affection maligne, auto-immune ou infectieuse.

A Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale

Les premiers cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale ont été décrits par Farquhar et Claireaux en 1952. Il s'agit d'une affection dont la présentation est stéréotypée. Sa transmission se fait sur un mode autosomal récessif. Elle est extrêmement rare et son incidence est mal chiffrée. Elle survient, dans la majorité des cas, dans les premiers mois de la vie, avant l'âge de 2 ans. Il n'existe pas de prédominance de sexe. Elle atteint en général les membres d'une même fratrie (frères et sœurs, jumeaux). Le diagnostic peut s'avérer difficile lorsque le deuxième membre de la famille est atteint de façon plus tardive (5 ou 6 ans), ce qui doit inciter le thérapeute à la prudence lors de la discussion concernant l'opportunité d'une greffe de moelle allogénique, quant au choix du donneur apparenté. La notion d'une consanguinité parentale est très utile dans l'établissement du diagnostic.

Le tableau initial est en général bruyant, de progression rapide, avec la survenue vers l'âge de 3 ou 4 mois de symptômes évocateurs d'une infection sévère, mais dont la documentation s'avère négative. Toutefois, une infection virale peut jouer un rôle « initiateur » dans le déclenchement ou la rechute après traitement de cette affection.

Les anomalies cliniques et biologiques présentées par les patients atteints ne diffèrent pas fondamentalement de celles constatées dans les syndromes hémophagocytaires survenant dans d'autres contextes pathologiques en dehors de la forte prédilection pour le système nerveux central, atteint dans environ 50 % des cas, ce qui représente un facteur pronostique péjoratif. Du point de vue histologique, la prolifération de macrophages activés s'associe également à une prolifération de lymphocytes T cytotoxiques CD8 activés.

L'évolution spontanée est invariablement fatale en quelques semaines à quelques mois (sepsis, hémorragie, atteinte neurologique sévère...).

L'ensemble des critères permettant d'affirmer le diagnostic de lymphohistiocytose hémophagocytaire n'est pas toujours présent au stade initial de la maladie, dont le début peut être insidieux. Il faut savoir répéter les hémogrammes, la pancytopénie survenant souvent dans un second temps, ainsi que les analyses histologiques.

Il est par ailleurs difficile en pédiatrie, en l'absence d'antécédent familial, de faire la distinction entre les lymphohistiocytoses hémophagocytaires et les autres causes de syndrome hémophagocytaire qui partagent les mêmes aspects biologiques, cliniques et histologiques.

La biologie moléculaire peut permettre un diagnostic plus rigoureux mais dans certaines familles seulement.

B Syndrome hémophagocytaire associé aux infections

Cette entité clinico-biologique a été identifiée par Risdall en 1979 chez 19 patients présentant une infection virale au moins sérologiquement prouvée, responsable de sa dénomination : le syndrome hémophagocytaire associé aux virus. Il survenait chez des patients dont la majorité étaient porteurs d'un état d'immunodépression sous-jacent. Depuis, l'éventail des infections à l'origine de cette affection s'est élargi à tous les types d'agents infectieux : virus, bactéries, parasites ou champignons. Par ailleurs, s'il est vrai

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

qu'une immunodépression quelle qu'en soit son origine est très souvent associée, ce syndrome a également été décrit chez des patients antérieurement « sains », dont la surveillance ultérieure n'a pas mis en évidence de pathologie sous-jacente.

Le *tableau 19.1* reprend les principaux agents infectieux dont la responsabilité a été invoquée.

Tableau 19.1 – Etiologies infectieuses du syndrome hémophagocytaire.

Virus	Bactéries	Parasites
EBV	Mycobactéries	*Leishmania*
CMV	Salmonelles (typhoïde)	*Toxoplasma gondii*
HSV1 et 2	*Rickettsia conorii*	Babesiose
HHV6	*Coxiella burnettii*	Anguillulose (disséminée)
VZV	*Brucella*	*Pneumocystis carinii*
VIH	*Legionella*	*Candida albicans*
HAV-HBV-HCV	*Chlamydiae*	*Histoplasma*
VRS	*Mycoplasma pneumoniae*	Cryptocoque
Parvovirus B19	*Ehrlichia*	*Aspergillus*
Adénovirus	*Borrelia*	
Coxsackie virus	*Haemophilus influenzae*	
Echovirus	Bactéries pyogènes	
Rougeole		
Rubéole		
Dengue		
Influenzae		

Il est souvent difficile d'imputer la survenue d'un syndrome hémophagocytaire à une infection. En effet, l'intrication de ces infections et de pathologies sous-jacentes, notamment dans les états d'immunodépression congénitale ou acquise, est fréquente. L'agent infectieux pathogène pourrait alors intervenir comme stimulus externe, facteur déclenchant sur un terrain prédisposé, dont la réponse immunitaire inadéquate à l'infection entraînerait la prolifération et l'exacerbation des fonctions macrophagiques. Néanmoins, comme nous l'avons déjà signalé, il existe des cas où aucune pathologie associée sous-jacente n'a pu être mise en évidence et où l'agent infectieux semble être le seul « responsable ».

L'EBV prend une place à part dans les étiologies du syndrome hémophagocytaire. Le *syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP)*, décrit par Purtilo, se déclare dans les premiers mois ou années de la vie, chez des garçons antérieurement sains, lors de la primo-infection à EBV. Il se caractérise schématiquement par l'apparition d'une mononucléose fatale ou par l'évolution vers un lymphome B (lymphome de Burkitt), une aplasie médullaire ou une agammaglobulinémie. La plupart de ces patients développent une prolifération systémique histiocytaire dont les données pathologiques sont celles d'un syndrome hémophagocytaire. Il existe, par ailleurs, des mononucléoses fatales sporadiques marquées par un syndrome d'activation macrophagique sévère.

Enfin, il faut souligner la difficulté diagnostique dans le syndrome hémophagocytaire lié au VIH. La présence d'infiltrats histiocytaires avec images d'hémophagocytose a été signalée sur des prélèvements autopsiques de patients infectés par le VIH, en dehors d'un contexte clinique évocateur d'activation macrophagique. Néanmoins, le VIH pourrait véritablement induire un syndrome d'activation macrophagique, que ce soit au stade de sida avéré ou pendant la période asymptomatique de l'infection. Cette étiologie est impor-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

tante à reconnaître, le traitement antirétroviral pouvant s'avérer, au moins en partie, efficace.

Comme nous l'avons noté, le syndrome hémophagocytaire peut survenir dans tous les types d'infections. Néanmoins, il est associé de façon préférentielle aux agents infectieux intracellulaires (brucellose, salmonellose, mycobactériose, leishmaniose...) et dans un contexte d'immunodépression. En ce qui concerne les bactéries pyogènes et la plupart des champignons, il est souvent difficile d'interpréter leur rôle exact quant à la survenue du syndrome hémophagocytaire. Ces infections sont souvent retrouvées chez des patients sévèrement atteints (défaillance viscérale multiple en réanimation par exemple), aux pathologies complexes. Par ailleurs, le syndrome hémophagocytaire induit une neutropénie profonde lors du stade évolué de la maladie, facteur prédisposant aux infections, et il est difficile de déterminer si l'infection est cause ou conséquence du syndrome d'activation macrophagique.

C Syndrome hémophagocytaire associé aux hémopathies

Les hémopathies malignes représentent l'une des étiologies majeures du syndrome hémophagocytaire. Parmi celles-ci, les lymphomes non hodgkiniens prédominent largement, avec certaines particularités : phénotype T, souvent anaplasique, CD30 ou NK ; caractère angiotrope ; et association à l'EBV. La survenue d'un syndrome hémophagocytaire représente un facteur de mauvais pronostic dans l'évolution d'une maladie lymphomateuse. Cette donnée incite à la multiplication des examens complémentaires (voire à leur répétition) afin d'éliminer cette étiologie en l'absence d'une autre cause évidente de syndrome hémophagocytaire apparemment isolé. D'autres hémopathies, malignes ou non, ont été associées à la survenue d'un syndrome hémophagocytaire : les leucémies aiguës myéloblastiques ou lymphoblastiques, les syndromes myéloprolifératifs, le myélome multiple, les myélodysplasies, le purpura postviral, les anémies hémolytiques et l'érythroblastopénie.

D Syndrome hémophagocytaire associé aux maladies systémiques

Un certain nombre d'observations rapportent la survenue d'un syndrome hémophagocytaire au cours de l'évolution d'une pathologie auto-immune ou inflammatoire chronique : lupus systémique, arthrite chronique juvénile/maladie de Still, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose, maladie de Kawasaki, maladie de Horton, maladie de Weber-Christian.

Dans la plupart des cas, les patients bénéficiaient d'un traitement immunosuppresseur. Néanmoins, dans plusieurs observations, la maladie initiale (essentiellement maladie de Still et lupus systémique) semblait être la seule cause du syndrome d'activation macrophagique.

E Syndrome hémophagocytaire associé aux autres déficits immunitaires primitifs

La lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale ou sporadique et le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X représentent deux exemples de déficit immunitaire primitif que nous avons déjà signalés.

La *maladie de Chediak-Higashi* est une maladie génétique, de transmission autosomale récessive, dont la phase accélérée pourrait aussi apparaître comme un modèle de syndrome hémophagocytaire associé aux virus survenant dans un contexte de déficit immunitaire congénital. Nous citerons également l'exceptionnel *syndrome de Griscelli*.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

F Syndrome hémophagocytaire et cancers solides

La survenue d'un syndrome hémophagocytaire a été décrite dans l'évolution d'un certain nombre de cancers solides, notamment lorsqu'il existait des métastases médullaires : cancer de l'ovaire, gastrique, du nasopharynx, pulmonaire à petites cellules, tumeur germinale médiastinale, rhabdomyosarcome, angiosarcome.

Encore une fois, l'association de traitements immunosuppresseurs (polychimiothérapies) et la possibilité d'infections s'intriquent.

G Etiologies diverses associées au syndrome hémophagocytaire

L'apparition d'un syndrome hémophagocytaire semble être favorisée, lors de situations variées, probablement par le biais d'altérations des fonctions du système immunitaire, ou d'infections associées : transfusion sanguine, nutrition parentérale avec des solutés lipidiques, vaccination, glycogénoses, traitements médicamenteux (phénytoïne, acide valproïque), intoxication éthylique chronique, splénectomie.

En conclusion, les étiologies du syndrome hémophagocytaire sont dominées par la triade infection, déficit immunitaire, lymphome. Il n'est pas rare de retrouver plusieurs cofacteurs associés favorisant l'émergence d'un syndrome hémophagocytaire. Enfin, dans de rares cas, aucune étiologie n'est mise en évidence : *syndrome hémophagocytaire « idiopathique »*.

IX Approche physiopathologique

Les mécanismes physiopathologiques régissant la survenue d'un syndrome d'activation inappropriée des macrophages restent mal compris. Les similitudes clinico-biologiques et histologiques entre la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale et le syndrome hémophagocytaire survenant dans d'autres situations, comme le syndrome hémophagocytaire de l'adulte associé aux infections, ont conduit à faire l'hypothèse que ces syndromes représentent une voie finale commune.

Une réponse immunitaire anormale et incontrôlée en présence d'un stimulus, restant à déterminer, induirait une prolifération et une activation excessive des macrophages. De nombreuses observations permettent d'évoquer le rôle prépondérant d'un déficit immunitaire avec une activation lymphocytaire T (CD8 cytotoxique prédominante et auxiliaire TH1), un état « hypercytokinémique » et une activation macrophagique secondaire. Cette anomalie de l'immunorégulation pourrait être primitive, comme dans la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale, ou secondaire lors du syndrome hémophagocytaire associé aux infections par exemple.

Très récemment, dans certains cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale, une *mutation du gène de la perforine* a été identifiée sur le chromosome 10, aboutissant à la diminution de l'expression de la perforine parfois indétectable. Un schéma théorique peut être proposé :

— la perforine est synthétisée physiologiquement dans le lymphocyte cytotoxique qui l'excrète lors de son contact avec une cible cellulaire infectée par un virus ; la perforine perfore alors la membrane cytoplasmique de la cible en plusieurs points, permettant sa lyse et/ou son apoptose ;
— la cellule CD8 déficiente en perforine permet la persistance des cellules présentatrices infectées qui perpétuent l'activation lymphocytaire ;
— cette hyperstimulation lymphocytaire aboutit à un phénomène de boucle activatrice des macrophages.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

De façon intéressante, les syndromes de Chediak-Higashi et de Griscelli ont en commun la possibilité d'une hémophagocytose mais également un défaut de libération du contenu des granules cytotoxiques lié à des anomalies de protéines participant au trafic intracellulaire.

L'élévation des taux sanguins de certaines cytokines a été rapportée dans le syndrome hémophagocytaire, en particulier pour le TNF *(tumor necrosis factor)* alpha, l'interféron gamma, l'interleukine-2 (IL-2), l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-10 (IL-10), l'interleukine-12 (IL-12) et le M-CSF *(monocyte-colony stimulating factor)*. Le tableau clinique et biologique décrit lors de la survenue d'un syndrome hémophagocytaire peut, en grande partie, s'expliquer par l'effet synergique des différentes cytokines. Le TNF alpha, l'IFN gamma, l'IL-1 et l'IL-6 sont de puissants pyrogènes. Le TNF alpha, par son action hypercatabolique, peut entraîner une perte de poids, voire une cachexie, et être responsable d'autres signes généraux (fatigue, hypotension, syndrome de fuite capillaire...). L'association TNF alpha et IL-1 inhibe la lipoprotéine lipase avec, pour conséquence, l'apparition d'une hypertriglycéridémie. Par ailleurs, ils induisent la production de PGE2 et du facteur activant les plaquettes ainsi que l'activité procoagulante des cellules endothéliales qu'ils endommagent, avec pour conséquence l'apparition d'une fibrinopénie et de la coagulation intravasculaire disséminée. Les macrophages pourraient également contribuer à la baisse, parfois isolée, du fibrinogène par leur action procoagulante. De plus, des antigènes du fibrinogène ont été retrouvés dans le cytoplasme de certains des macrophages activés qui ont pu « phagocyter » le fibrinogène. Si l'hémophagocytose, notamment des précurseurs hématopoïétiques, est en partie responsable de la pancytopénie, l'action myélosuppressive de l'IFN gamma et du TNF alpha, ainsi que de l'IL-2 synthétisée par les lymphocytes activés, de l'IL-1β et du MIP sécrétés par les macrophages, participe très probablement à son apparition et aggravation. Les nécroses tissulaires diverses décrites en anatomopathologie pourraient être secondaires au relargage par les macrophages de TNF, IL-1, des protéases et prostaglandines. Le TNF et l'IFN gamma pourraient, par leur effet toxique, participer à l'hépatopathie.

Le rôle prépondérant de ces anomalies immunitaires sont à l'origine du développement de certaines thérapeutiques. Les plasmaphérèses, en épurant les cytokines circulantes, auraient une action uniquement transitoire. Les corticoïdes pourraient être efficaces sur la prolifération macrophagique, de même que le VP16, et par leur effet « anticytokines » (inhibition de la production de l'interféron gamma). La cyclosporine agit comme immunosuppresseur spécifique des lymphocytes T. Les immunoglobulines ont une action immunomodulatrice et l'apport d'anticorps anticytokiniques diminuerait également, entre autres, la quantité de cytokines circulantes.

Toutes ces thérapeutiques visent à corriger les effets délétères de l'état « hypercytokinémique » du syndrome hémophagocytaire et permettent de stabiliser la situation en attendant la correction du facteur primitif déclenchant (infection, prolifération tumorale...). Néanmoins, elles n'ont pas de véritable action curatrice et ne sont pas efficaces à long terme dans les syndromes comme la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale ou la phase accélérée de la maladie de Chediak-Higashi.

X Evolution

La mortalité globale rapportée dans la littérature varie entre 20 et 40 %. Néanmoins, cette affection survient très souvent dans un contexte de pathologie sévère et la cause du décès n'est pas toujours univoque : complications propres au syndrome hémophagocytaire, évolution de la maladie associée.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

La lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale est un syndrome constamment fatal si aucune thérapeutique n'est engagée et la médiane de survie spontanée est de 2 à 3 mois.

La gravité du syndrome hémophagocytaire associé aux virus dépend surtout du terrain sur lequel il survient. En effet, en dehors d'une immunodépression sous-jacente chez des sujets apparemment sains, il ne nécessite le plus souvent aucun traitement spécifique et la régression spontanée est de règle. A l'inverse, l'existence d'une immunodépression sévère, congénitale ou acquise, aggrave considérablement le pronostic.

La survenue d'un syndrome d'activation des macrophages au cours d'un lymphome représente un facteur de mauvais pronostic.

Lors d'une pathologie auto-immune, en dehors d'une immunodépression préalable, le traitement spécifique semble efficace sur l'évolution du syndrome hémophagocytaire.

Les autres paramètres pronostiques sont :
— un retard diagnostique, et donc au traitement ;
— la gravité du tableau lors de l'identification de l'affection ;
— l'âge avancé du patient ;
— l'existence d'une coagulation intravasculaire disséminée ;
— le degré d'infiltration médullaire par les macrophages hématophages ;
— le taux de polynucléaires ;
— la persistance d'une hyperferritinémie, reflétant probablement la persistance du phénomène d'activation macrophagique, sous traitement.

Lorsque l'évolution est favorable, la résolution des symptômes et des anomalies biologiques s'effectuerait assez rapidement, en moyenne entre 1 et 8 semaines. La disparition totale des signes d'hémophagocytose au niveau médullaire pourrait être plus tardive et nécessiter plusieurs semaines ou mois, sans que cela ait une signification particulière. Les rechutes, une fois la guérison obtenue, semblent exceptionnelles, en dehors du contexte de lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale.

XI Traitement

Le traitement du syndrome hémophagocytaire est non codifié, en grande partie conditionné par l'étiologie ou les pathologies associées.

Les mesures communes sont représentées par le traitement symptomatique des désordres hydroélectrolytiques. Un support transfusionnel en produits ou dérivés sanguins est très souvent nécessaire, parfois difficile à ajuster en contexte de coagulation intravasculaire disséminée. Par ailleurs, une antibiothérapie, adaptée lors de l'identification d'une infection, ou empirique et à large spectre dans le cadre d'une neutropénie fébrile, est « inévitable ».

La *lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale* représente certainement le modèle homogène de syndrome hémophagocytaire le mieux étudié du point de vue thérapeutique, en raison de l'évolution naturelle constamment défavorable. Avec l'utilisation de l'étoposide (VP16), qui présente une efficacité potentielle sur les prolifération monocytaires, des rémissions complètes étaient obtenues, mais transitoires, avec atteinte préférentielle du système nerveux central car le VP16 ne traverse pas la barrière hémato-méningée. Le taux de survie restait médiocre, de 15 % à 4 ans. De plus, le risque de leucémie aiguë myéloïde ou de myélodysplasie après VP16 n'est pas négligeable. Plus récemment, des rémissions complètes et prolongées ont été décrites après un traitement par sérum antilymphocytaire associé à une corticothérapie et relayé par de la cyclosporine A. Cette dernière, utilisée seule ou en association aux stéroïdes, semble efficace pour

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

obtenir des rémissions prolongées, avec la nécessité de maintenir des taux sanguins supérieurs à 100 ng/mL. L'avantage de la cyclosporine réside dans le fait qu'elle n'est pas myélotoxique. En fait, ces deux derniers schémas semblent surtout utiles pour obtenir des rémissions, et comme thérapie de maintenance, en attendant la possibilité d'une greffe de moelle osseuse allogénique. De bons résultats semblent avoir été obtenus après allogreffe de moelle, avec un taux de survie à 5 ans estimé à 66 %. Néanmoins, les chances de réussite sont nettement accrues lorsqu'il s'agit d'une greffe HLA compatible et par le statut de rémission complète au moment de sa réalisation.

Le traitement du *syndrome hémophagocytaire associé aux virus* dépend du contexte au sein duquel il apparaît. Comme nous l'avons vu, la guérison peut être spontanée lorsqu'il survient chez un sujet jeune en dehors de toute pathologie associée. Dans les autres cas, un traitement antiviral en présence d'un virus du groupe herpès (ganciclovir, foscavir, aciclovir), ou antirétroviral dans le cadre d'une infection à VIH, paraît utile. Les corticoïdes et le VP16 sont souvent utilisés en raison de leur action inhibitrice sur l'activation macrophagique, mais semblent être réservés aux cas les plus sévères et dans le cadre d'une infection par l'EBV, en association aux antiviraux. Il a été rapporté un cas de syndrome hémophagocytaire associé à une hépatite A d'évolution favorable après traitement par bolus de solumédrol associé à du G-CSF.

De façon « paradoxale », on préconise plutôt une réduction ou un arrêt des traitements immunosuppresseurs, lorsque cela est possible, chez les patients soumis à une immunodépression au long cours favorisant l'apparition d'une infection pouvant être à l'origine du syndrome hémophagocytaire (greffe de rein).

Le traitement du syndrome hémophagocytaire dans les *autres cadres étiologiques* est représenté par celui du facteur inducteur. L'antibiothérapie antibactérienne ou antimycobactérienne associée aux mesures symptomatiques semble suffire dans ces infections. La polychimiothérapie est indiquée en cas de lymphome ou de pathologie maligne.

Le traitement corticoïde serait efficace sur le syndrome hémophagocytaire associé aux *pathologies auto-immunes* « actives ».

Enfin, lorsque aucune étiologie n'est retrouvée, l'utilisation des immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse peut permettre de passer un cap. Un traitement d'épreuve antimycobactérie peut aussi se discuter devant la relative fréquence de l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* dans le syndrome hémophagocytaire des patients immunodéprimés.

Ouvrages de référence

Cline MJ. Histiocytes and histiocytosis. Blood 1994 ; 9 : 2840-53.

Flechaire A, Colle B, Bernard P, Dupuy O, Philippe P. Les syndromes hémophagocytaires. Rev Med Interne 1996 ; 17 : 157-62.

Henter JI, Arizo M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 1998 ; 12 : 417-33.

Kumakura S, Ishikura H, Umegae N, Yamagata S, Kobayashi S. Auto-immune-associated hemophagocytic syndrome. Am J Med 1997 ; 102 : 113-5.

Osugi BY, Hara J, Tagawa S, Takai K, Hosoi G, Matsuda Y *et al.* Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 1997 ; 89 : 4100-3.

Papo T, Andre MH, Amoura Z, Lortholary O, Tribout B, Guillevin L *et al.* The spectrum of acute hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1999 : 26 : 927-30.

Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. Medicine 1988 ; 67 : 369-88.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH, Simmons RL *et al.* Virus-associated hemophagocytic syndrome : a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer 1979 ; 44 : 993-1002.

Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA *et al.* Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Science 1999 ; 286 : 1957-9.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Endocrinologie

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 20

Diabète de type 1

Danièle Dubois-Laforgue, José Timsit

Le diabète de type 1 est la conséquence d'une destruction des cellules B des îlots de Langerhans conduisant à une carence en insuline. L'association du diabète de type 1 à d'autres affections auto-immunes, les lésions histologiques observées (« insulite »), l'association de la maladie à des gènes de susceptibilité appartenant au système HLA, la présence chez les sujets diabétiques ou prédiabétiques de marqueurs d'auto-immunité spécifique, sont autant d'arguments qui ont suggéré, chez l'homme, le rôle du système immunitaire dans la survenue de la maladie. L'efficacité de l'immuno-intervention sur le cours naturel de la maladie est également en faveur de ce mécanisme pathogénique.

I Définition

Le diabète de type 1 est la conséquence d'une destruction spécifique des cellules B des îlots de Langerhans conduisant à une carence en insuline le plus souvent totale. Les termes « diabète de type 1 » et « diabète insulinodépendant » (DID) ont longtemps été utilisés de façon interchangeable. Cependant, le niveau de destruction des cellules B est variable d'un individu à l'autre et certains patients se présentent, au moins initialement, comme des diabétiques « non insulinodépendants » (DNID). A l'inverse, l'insulinodépendance peut être la conséquence de plusieurs maladies. La nouvelle classification adoptée par l'OMS a pour objectif de mieux prendre en compte les divers mécanismes physiopathologiques conduisant au diabète plutôt que le seul phénotype des patients. Dans ce cadre, le terme de diabète de type 1 regroupe les cas de diabètes sucrés dus à une destruction des cellules B, à l'exception des diabètes dits « secondaires » *(voir 20.II.C)*. Dans la grande majorité des cas de diabète de type 1, des marqueurs d'auto-immunité anticellules d'îlot sont présents au moment du diagnostic, définissant le diabète de type 1 « auto-immun ». Chez 5 à 10 % des patients qui se présentent avec un diabète insulinoprive ces marqueurs ne sont pas trouvés et la physiopathologie de ce diabète dit « idiopathique » est à ce jour inconnue.

II Aspects épidémiologiques et cliniques

A Epidémiologie

Le diabète de type 1 est une affection le plus souvent sporadique. Des antécédents familiaux de diabète insulinodépendant ne sont présents que dans 5 à 10 % des cas.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Le diabète de type 1 peut survenir à n'importe quel âge. Il est très rare pendant la première année de la vie, et le taux d'incidence est maximal entre 10 et 14 ans, probablement favorisé par l'augmentation des besoins en insuline qui marque la puberté. Néanmoins, la moitié des cas sont diagnostiqués après l'âge de 20 ans. Les taux d'incidence ont été étudiés essentiellement dans la population pédiatrique. L'incidence est très proche chez les garçons et les filles, un peu plus élevée chez les garçons dans les pays à forte incidence. L'incidence annuelle du diabète de type 1 chez l'enfant est très différente d'un pays à l'autre, variant de 1,7 pour 100 000 au Japon, à 41 pour 100 000 en Finlande. En Europe, un gradient d'incidence Nord-Sud a été décrit (avec une exception, la Sardaigne, où l'incidence est proche de celle de la Finlande), suggérant l'intervention de facteurs génétiques et/ou d'environnement. En France, l'incidence annuelle est de 7 à 8 pour 100 000. Dans la plupart des pays où des registres sont disponibles, l'incidence du diabète de type 1 est en augmentation : en Finlande, l'incidence annuelle augmente de façon linéaire et elle est passée de 20 à 38 pour 100 000 entre 1966 et 1983 dans le groupe d'âge de 0 à 14 ans. En Europe, en moyenne, l'incidence augmente de 3,6 % par an. Ce phénomène est surtout sensible dans les tranches d'âge les plus jeunes et il est possible que cela ne reflète que la survenue plus précoce de la maladie. Une variabilité saisonnière de la découverte des nouveaux cas a été décrite avec un pic d'incidence en automne et en hiver. Des facteurs d'environnement précipitant la destruction des cellules B et/ou augmentant les besoins en insuline pourraient rendre compte de ce phénomène.

B Présentation clinique et anomalies de l'insulinosécrétion

1 Diabète de type 1 de l'enfant

Chez l'enfant le diabète est le plus souvent révélé par des symptômes « classiques » : syndrome polyuro-polydipsique (90 % des cas), amaigrissement (50 %), asthénie et douleurs abdominales. Dans la plupart des cas ces symptômes apparaissent plusieurs semaines avant le diagnostic. L'acidocétose est révélatrice dans 50 % des cas (12 % de comas), et une cétose est présente lors du diagnostic dans 85 % des cas. Néanmoins les études familiales ont montré que des épisodes d'hyperglycémie transitoire peuvent survenir des mois avant que l'insulinothérapie ne devienne nécessaire, et que la vitesse de croissance se ralentit en moyenne un an avant le diagnostic.

Lors du diagnostic, chez les sujets en décompensation métabolique aiguë, il existe des anomalies sévères de l'insulinosécrétion en réponse à tous les sécrétagogues. Après correction des désordres métaboliques aigus, la plupart des enfants ont une insulinosécrétion résiduelle mesurable par le taux plasmatique de peptide C (sécrété de façon équimolaire avec l'insuline et absent des préparations d'insuline). Les valeurs maximales de peptide C sont atteintes trois mois après le diagnostic et sont corrélées avec l'âge au diagnostic. Les taux de peptide C décroissent ensuite de façon linéaire, au même rythme quel que soit l'âge au diagnostic et deviennent indétectables cinq ans après le diagnostic chez tous les enfants. La récupération fonctionnelle de cette insulinosécrétion endogène explique la réduction des besoins en insuline observée dans les semaines ou mois suivant le diagnostic (rémission ou « lune de miel »). Lors de la découverte du diabète, particulièrement quand celui-ci a été révélé par une cétose, existe également une insulinorésistance, qui affecte le foie et les muscles. Cette résistance à l'action de l'insuline peut être expliquée par des phénomènes de glucotoxicité, ainsi que par une sécrétion massive de cortisol et de catécholamines. La levée de cette insulinorésistance grâce à un contrôle métabolique strict joue un rôle essentiel dans la survenue de la rémission, qui est ultérieurement perdue par l'effet combiné de la réduction de l'insulinosécrétion et de la réapparition d'une glucotoxicité.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

2 Diabète de type 1 insulinodépendant chez l'adulte

Chez les adultes ayant un déficit insulinosécrétoire profond, les symptômes sont identiques à ceux observés chez l'enfant. Le délai entre leur apparition et le diagnostic du diabète est en général plus long que chez l'enfant (en moyenne 7,5 semaines), et seuls 11 à 13 % des adultes présentent une acidocétose inaugurale. Les taux de peptide C mesurés à trois mois chez l'adulte sont plus élevés que chez l'enfant et 5 ans après le diagnostic 10 à 40 % des patients conservent une insulinosécrétion résiduelle.

3 Diabète de type 1 non insulinodépendant chez l'adulte

Cette forme particulière de diabète de type 1, aussi appelé « diabète auto-immun latent » (LADA) ou « diabète de type 1 lent », est connue de longue date mais sa fréquence a probablement été sous-estimée. Il s'agit d'un diabète cliniquement non insulinodépendant, diagnostiqué chez un sujet adulte, qui évolue en quelques années vers la carence en insuline et l'insulinodépendance stricte. Les allèles HLA de susceptibilité au diabète de type 1 et les marqueurs d'auto-immunité anti-cellules d'îlot sont présents chez ces patients. Des études prospectives conduites chez des diabétiques non insulinodépendants de découverte récente ont montré que les sujets ayant des auto-anticorps anti-cellules d'îlot se distinguent des autres par un âge plus faible au moment du diagnostic, un index de masse corporelle initial plus faible, des antécédents familiaux de diabète non insulinodépendant moins fréquents, une sécrétion résiduelle d'insuline en réponse au glucagon plus basse, une diminution progressive de cette sécrétion résiduelle, un échec secondaire plus rapide du traitement oral du diabète. L'évolution vers l'insulinodépendance se fait dans un délai moyen de 3 à 5 ans. Globalement, la prévalence de ce type de diabète est élevée : selon les séries, 5 à 15 % des diabétiques non insulinodépendants ont des marqueurs d'auto-immunité anti-cellules d'îlot. Le diabète de type 1 d'évolution lente n'est pas restreint aux sujets dont le poids initial est normal puisque les marqueurs d'auto-immunité sont présents chez 5 % des diabétiques obèses et sont associés à la même évolution.

Les implications théoriques et pratiques de la reconnaissance de cette forme particulière sont larges. Le processus auto-immun conduisant à la destruction des cellules d'îlot semble susceptible d'évoluer selon un mode très variable d'un sujet à l'autre. L'identification des facteurs génétiques et/ou d'environnement qui modulent la progression de la maladie sera d'un grand intérêt physiopathologique. Par ailleurs les conséquences thérapeutiques d'un diagnostic de diabète de type 1 chez un sujet non insulinodépendant sont évidentes : la présence des marqueurs d'auto-immunité anti-cellules d'îlot est le test le plus fiable pour prédire l'évolution vers l'insulinodépendance. La possibilité d'une intervention destinée à préserver l'insulinosécrétion résiduelle peut également être envisagée chez ces patients.

4 Maladies associées

Dans 10 % des cas le diabète de type 1 s'intègre dans une « polyendocrinopathie auto-immune » (PEA) de type II. Le diabète est en revanche très rare dans la PEA de type I. La plupart des affections auto-immunes spécifiques d'organe (endocrine ou non) peuvent s'associer au diabète, le plus souvent thyroïdite de Hashimoto et maladie de Basedow, qui sont 30 fois plus fréquentes chez les diabétiques de type 1 que dans la population générale. A l'inverse, un diabète de type 1 survient chez 2 à 3 % des patients hyperthyroïdiens. La maladie d'Addison est 10 fois plus fréquente chez les diabétiques que dans la population générale même si elle reste très rare (0,2 % des cas). Un vitiligo (5 % des cas) ou une maladie de Biermer (4 % des cas) peuvent également s'associer au diabète de type 1. On a récemment insisté sur l'association fréquente, au moins dans certaines populations, de la maladie cœliaque au diabète de type 1. Une proportion élevée (15 à

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

40 %) des patients ayant un diabète de type 1 ont des auto-anticorps spécifiques d'organes sans manifestations cliniques, qui peuvent conduire à un dépistage précoce des affections correspondantes. La prévalence des maladies auto-immunes systémiques n'est en revanche pas augmentée chez les patients diabétiques de type 1.

Lorsqu'il s'associe à d'autres maladies auto-immunes, le diabète est dit de type 1b. Dans ce cas, il constitue souvent la première maladie. C'est de façon nette une maladie à prédominance féminine, avec un sex-ratio de 2 à 3. Le diabète est souvent plus tardif et se présente fréquemment comme un diabète non insulinodépendant. Les maladies associées peuvent influencer l'évolution du diabète : amaigrissement et mauvais contrôle métabolique chez les patients en hyperthyroïdie, hypoglycémies sévères chez les patients ayant une maladie d'Addison ou une maladie cœliaque...

Il n'y a pas d'attitude définie pour le dépistage des maladies associées. Il paraît raisonnable de rechercher des auto-anticorps antithyroïdiens chez les diabétiques de type 1, et de doser régulièrement la TSH s'ils sont présents. La recherche d'auto-anticorps antisurrénale et anti-ovaire est justifiée chez les patients ayant déjà une maladie auto-immune associée au diabète. La recherche d'une insuffisance surrénale s'impose chez tout diabétique de type 1 ayant des hypoglycémies inexpliquées.

C Diagnostic différentiel

La nouvelle définition du diabète de type 1 en a simplifié le diagnostic différentiel. La recherche systématique d'auto-anticorps chez tout patient ayant un diabète de découverte récente, quel que soit le phénotype (degré d'hyperglycémie, DID ou DNID, âge, poids), permet la classification de la majorité des patients. En l'absence d'auto-anticorps chez un patient qui se présente comme un DID, les autres syndromes qui comportent un DID doivent être évoqués, le diabète pouvant être révélateur de l'affection :

— diabète secondaire à une pancréatite chronique, calcifiante ou non, quelle que soit sa cause : l'alcool, la malnutrition ou la mucoviscidose. Le diabète peut être la première manifestation de la pancréatite chronique, survenir dès l'adolescence, avant l'apparition d'un déficit exocrine et en l'absence de douleurs abdominales ;
— hémochromatose, qui peut être révélée par une acidocétose. Une cirrhose du foie est présente d'emblée dans la majorité des cas ;
— MODY *(maturity onset diabetes in the youth)*, particulièrement quand il est secondaire à une mutation des gènes HNF-1 alpha ou HNF-4 alpha. Une histoire familiale avec hérédité autosomique dominante est ici un argument diagnostique majeur ;
— diabètes induits par des virus ou par des toxiques, rares ;
— diabètes induits par les médicaments, en particulier les antirétroviraux utilisés dans l'infection par le VIH ;
— diabète des cytopathies mitochondriales, qui peut s'intégrer dans un syndrome clinique très polymorphe, dans lequel les manifestations neurosensorielles (surdité de perception) et musculaires prédominent, mais qui peut aussi se présenter sous la forme d'un diabète isolé, insulinodépendant ou non ;
— diabète du sujet noir débutant chez un adolescent ou un adulte jeune, éventuellement obèse, de façon aiguë, par des signes de carence en insuline modérée ou profonde (cétose ou acidocétose) ou par une hyperosmolarité. Après quelques semaines ou mois, l'évolution se fait vers une rémission très prolongée de l'insulinodépendance. Des antécédents familiaux analogues sont fréquents et les marqueurs immunogénétiques de diabète de type 1 auto-immun sont toujours absents. La physiopathologie de cette affection reste inconnue. Il pourrait s'agir, au moins dans certains cas, de MODY particulièrement « graves ». Des observations analogues ont été rapportées chez des Asiatiques.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

III Mécanismes physiopathologiques

Le schéma théorique actuellement admis de l'histoire naturelle du diabète de type 1 comporte trois phases *(fig. 20.1)*. La première phase est caractérisée par l'existence d'une susceptibilité génétique à la maladie auto-immune anti-cellules d'îlot. Sur ce terrain, un événement déclenchant (dont la nature et même l'existence ne sont pas formellement établies), possiblement environnemental, conduirait à l'activation du système immunitaire contre des déterminants antigéniques des cellules d'îlots : au cours de cette phase préclinique (ou prédiabète), des marqueurs d'auto-immunité sont détectables. La troisième phase est caractérisée par l'émergence de l'hyperglycémie, survenant lorsque 80 % ou plus des cellules B ont été détruites. Une rémission transitoire peut être observée au début de la phase clinique, liée à la réversion des phénomènes de glucotoxicité.

Les modèles animaux ont largement contribué à une meilleure compréhension des phénomènes impliqués dans la phase d'activation du système immunitaire.

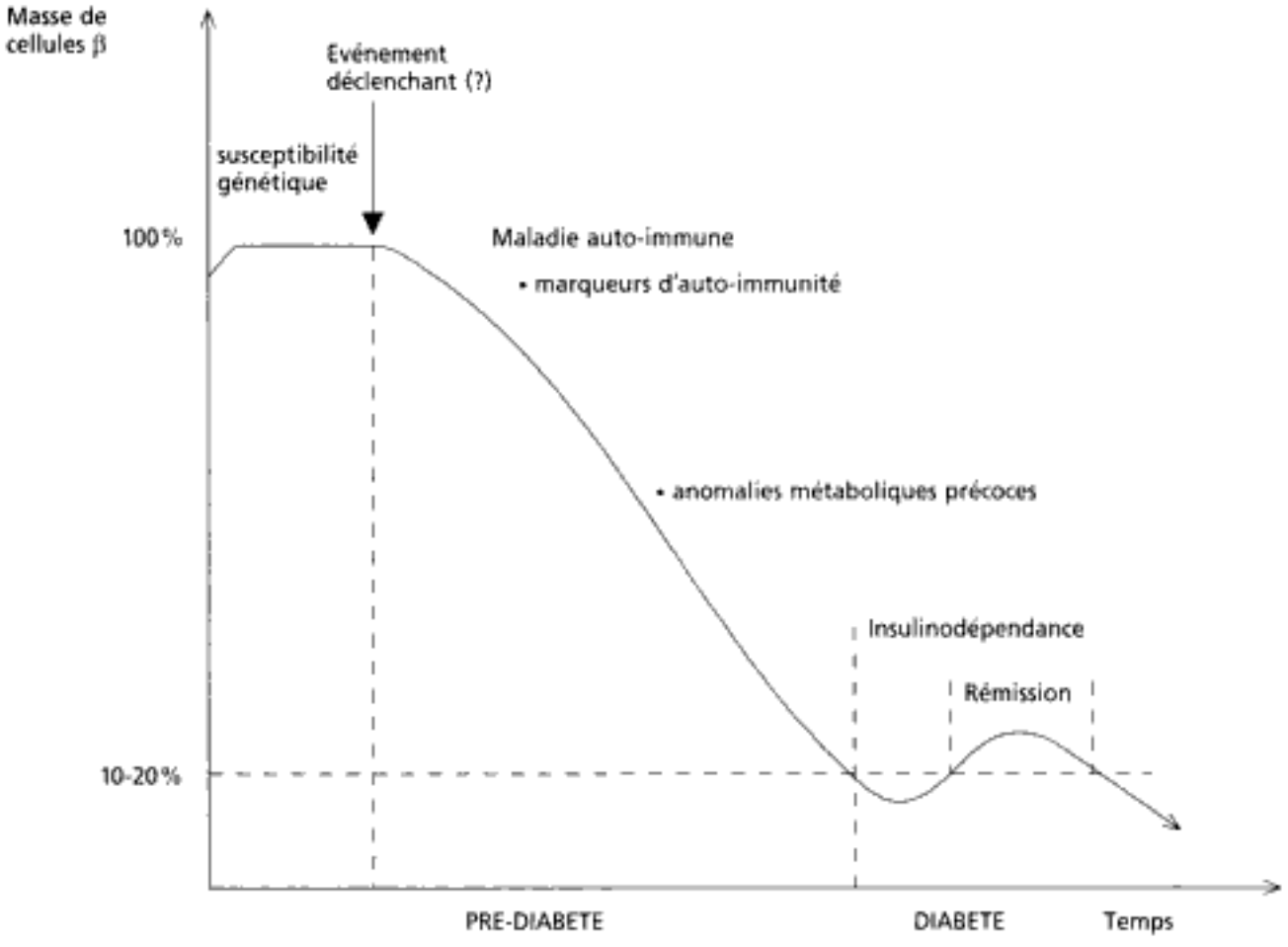


Figure 20.1 – Représentation schématique de l'histoire naturelle du diabète de type 1.

A Modèles animaux

Il existe plusieurs modèles animaux de diabète de type 1 : dans certains, la survenue de la maladie est spontanée, d'autres sont fondés sur une intervention environnementale ou génétique.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

1 Modèles spontanés

La souris *non obese diabetic* (NOD) est une souche pure (tous les animaux sont génétiquement identiques) dans laquelle une insulite apparaît vers l'âge de 3-4 semaines, suivie, chez une partie d'entre elles, d'un diabète à partir de l'âge de 12 semaines. Le diabète est beaucoup plus fréquent chez la femelle que chez le mâle. Sa prévalence varie en fonction des conditions d'élevage (exposition aux micro-organismes). D'autres manifestations auto-immunes sont présentes chez la souris NOD, en particulier une thyroïdite et une sialite. Compte tenu de la rareté du diabète chez le mâle et de la chronologie habituelle de la maladie, des modèles de transfert de l'insulite et du diabète ont pu être établis. Ils permettent d'étudier le rôle des différents composants du système immunitaire dans la physiopathologie de la maladie. Des souches de souris NOD athymiques (NOD/nude) ou atteintes d'un déficit immunitaire sévère combiné (NOD/SCID) ont été créées dans le même but.

Le rat *Bio Breeding* (BB) est également une souche pure qui développe une insulite, un diabète et une thyroïdite, sans influence du sexe. Le rat BB est caractérisé par une lymphopénie profonde portant sur une sous-population particulière de lymphocytes T qui expriment le marqueur RT6. Des lignées de rat BB non lymphopéniques (BB « résistant ») et ne développant pas un diabète ont été dérivées de la souche initiale.

2 Modèles de diabète induit

a Streptozotocine (STZ)

La STZ est un toxique spécifique de la cellule B. L'injection répétée de faibles doses subdiabétogéniques de STZ permet de déclencher, dans certaines souches de souris, une insulite et un diabète habituellement considérés comme secondaires à une activation du système immunitaire vis-à-vis des cellules B modifiées par le toxique. Cependant des données récentes montrant qu'un diabète peut être induit dans les mêmes conditions chez des souris dépourvues de système immunitaire (souris SCID) remettent en cause l'interprétation de ce modèle.

b Manipulation du système immunitaire

La thymectomie néonatale chez la souris, la thymectomie à l'âge adulte associée à une irradiation chez le rat induisent des manifestations auto-immunes comportant un diabète dans des souches d'animaux ne le développant pas spontanément. Ces modèles suggèrent qu'au prix d'une manipulation lourde du système immunitaire une autoréactivité quiescente peut être révélée.

c Virus

Plusieurs types de virus peuvent induire un diabète chez l'animal, en particulier le virus de l'encéphalomyocardite, le réovirus de type 1, le virus de la rubéole, le virus de Kilham, soit par un effet directement cytolytique pour les cellules B, soit par l'activation d'une réponse immunitaire.

3 Modèles de souris transgéniques

De multiples souris transgéniques ont été créées pour explorer les mécanismes du diabète de type 1. L'expression du transgène peut être dirigée spécifiquement en couplant le gène à un promoteur spécifique de tissu : le couplage d'un gène au promoteur de l'insuline permet par exemple d'obtenir son expression spécifique par les cellules B. L'intérêt de ces modèles est de pouvoir étudier le rôle de gènes introduits ou modifiés sur le développement de la maladie. On peut ainsi modifier, gène par gène, le patrimoine de souris

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

génétiquement susceptibles au diabète de type 1 (souris NOD), ou tenter d'induire la maladie dans des souches normales.

B Anatomie pathologique : l'insulite

L'insulite, infiltrat inflammatoire des îlots de Langerhans, est la caractéristique histologique du diabète de type 1. L'étude de l'insulite chez l'homme se heurte à des limites évidentes. Les techniques d'imagerie, utilisant par exemple des ligands radiomarqués des lymphocytes T, sont balbutiantes et les rares études histologiques de biopsie pancréatique sous laparoscopie ont donné des informations partielles. Le pancréas endocrine de sujets décédés dans la semaine suivant le diagnostic contient toujours des îlots qui comportent des cellules B ; leur pourcentage augmente parallèlement à l'âge de découverte du diabète. La masse résiduelle de cellules B au moment du diagnostic n'a pu être appréciée de façon fiable que dans de rares cas ; chez l'enfant elle serait de 20 %. Les cellules B présentent des aspects de dégranulation et de vacuolisation ou au contraire d'hyperactivité. Il a longtemps été considéré que la capacité de régénération des cellules B est pratiquement nulle ; en fait, des néo-îlots formés à partir de structures ductulaires ont été décrits. Une insulite est observée chez tous les enfants, mais chez moins de 50 % des sujets adultes. L'insulite est spécifique des îlots qui contiennent encore des cellules B et respecte les autres qui prennent un aspect désorganisé et atrophique. Différents aspects d'insulite peuvent être observés : infiltrat péri-insulaire par des macrophages (possible stade précoce), infiltrat lymphocytaire péri-insulaire (« péri-insulite ») ou pénétrant les îlots. La destruction des cellules B semble rapidement complète chez le petit enfant, alors que 40 % des sujets de plus de 15 ans conservent à long terme des cellules B qui échappent à l'infiltrat inflammatoire.

Chez l'homme, au stade tardif où elle a été étudiée, l'insulite est composée de lymphocytes T avec une prédominance de lymphocytes CD8+, des lymphocytes CD4+ et des macrophages sont également présents ; les lymphocytes B sont rares. Certains lymphocytes T expriment des marqueurs d'activation (molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité et récepteur de l'interleukine-2). Une augmentation de l'expression des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC I) est observée sur les cellules d'îlot (ce qui pourrait faciliter la cytotoxicité dépendant des lymphocytes CD8+) et les cellules endothéliales ; ces dernières surexpriment également la molécule d'adhésion intercellulaire ICAM-1, ce qui pourrait favoriser l'adhésion à l'endothélium des cellules mononucléées et l'invasion de l'îlot.

Chez la souris NOD, l'insulite précède toujours la survenue du diabète. Les macrophages sont les premières cellules infiltrantes, suivis des lymphocytes T de phénotype CD4+ puis CD8+. Les différents stades de l'insulite coexistent dans le même pancréas. La présence d'une insulite ne signifie pas nécessairement une évolution vers le diabète : une péri-insulite (non destructrice) est observée chez tous les mâles NOD, dont un faible pourcentage seulement développe un diabète. De même l'insulite ne doit pas être vue uniquement comme un processus de destruction : des phénomènes d'inhibition fonctionnelle des cellules B restantes participent aux anomalies métaboliques. Ils sont réversibles, même à un stade tardif de l'insulite comme cela a été montré *in vitro* (après culture de 7 jours débarrassant les îlots des cellules infiltrantes) et *in vivo* (rémission du diabète induite par un anticorps monoclonal anti-lymphocyte T).

C Terrain génétique de susceptibilité chez l'homme

L'existence d'une susceptibilité génétique au diabète de type 1 est suggérée par plusieurs arguments :

— les cas familiaux ne sont pas rares : le risque de développer la maladie pour un

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

germain de sujet atteint de diabète de type 1 est de l'ordre de 6 à 10 %, 15 à 20 fois supérieur à celui de la population générale ; il est du même ordre pour les enfants d'un sujet diabétique ;
— le taux de concordance pour la maladie est plus élevé chez les jumeaux monozygotes (environ 30 à 70 %) que chez les dizygotes (10-15 %).

Cependant l'étude de la génétique du diabète de type 1 se heurte à de nombreuses difficultés. Le déterminisme de la maladie est polygénique et sa transmission ne répond pas à un schéma simple. L'environnement joue un rôle important dans l'expression de cette susceptibilité comme le montrent les données obtenues dans les modèles animaux. La maladie apparaît hétérogène chez l'homme (âge de survenue, association à d'autres affections auto-immunes par exemple).

Deux types d'approches ont été employées pour caractériser les gènes en cause. La première consiste à étudier des gènes « candidats ». L'autre consiste, dans un grand nombre de familles multiplex, à chercher une coségrégation de la maladie avec une région génétique en utilisant des marqueurs polymorphes répartis sur l'ensemble du génome.

Les résultats de nombreuses études montrent que chez l'homme le diabète de type 1 est une maladie polygénique avec un locus majeur (appelé IDDM 1), situé dans la région HLA de classe II, qui rend compte de 40 % de la susceptibilité génétique. Dans la population caucasienne la plupart des enfants (95 %) et des adultes (80 %) ayant un diabète de type 1 sont HLA-DRB1*03 et/ou DRB1*04. Le risque relatif associé à HLA-DR3 ou HLA-DR4 est de l'ordre de 3 à 4 ; ce risque est plus élevé chez les hétérozygotes DR 3/4 (effet synergique). Parmi les sous-types de DR4, seuls certains sont associés au diabète de type 1. Le diabète de type 1 est également associé aux allèles DQB1*0201 et DQB1*0302 qui sont en déséquilibre de liaison avec respectivement DR3 et DR4. A l'inverse, l'haplotype DRB1*1501-DQB1*0602 est fortement « protecteur », trouvé chez moins de 1 % des patients diabétiques. L'association du diabète à certains allèles HLA de classe II correspond probablement à la capacité de ces allèles à présenter aux lymphocytes T des peptides antigéniques particuliers, impliqués dans la maladie auto-immune. L'identification de ces peptides est une voie de recherche prometteuse tant pour mettre au point des tests diagnostiques (identification de lymphocytes T autoréactifs) que pour envisager de nouvelles approches thérapeutiques (induction de tolérance).

Une association du diabète de type 1 à un polymorphisme du gène de l'insuline, situé dans la région promotrice (non codante) du gène, a été observée mais de manière inconstante. Ce locus (IDDM 2) contribuerait pour 10 % à la susceptibilité. Plusieurs classes d'allèles peuvent être définies dans cette région, qui ont des capacités transcriptionnelles différentes. Cette observation est à rapprocher du fait que le gène de l'insuline s'exprime dans le thymus et qu'à ce niveau ce polymorphisme pourrait gouverner le niveau d'expression de l'antigène important que constitue l'insuline.

Selon les résultats des études familiales, de nombreuses autres régions génétiques pourraient être associées à la maladie. Il faut cependant noter que les régions incriminées ne sont pas les mêmes d'une étude à l'autre. La multiplicité des régions de susceptibilité (jusqu'à une vingtaine dans certaines études), dont le poids génétique semble faible à l'exception d'IDDM 1 et 2, laisse penser que la susceptibilité au diabète de type 1 résulte de la « conjonction malheureuse » de quelques gènes majeurs et de déterminants génétiques mineurs, éventuellement différents d'un individu à l'autre.

D Facteurs environnementaux

Divers arguments suggèrent que des facteurs environnementaux jouent un rôle, au moins modulateur, dans la physiopathologie du diabète de type 1. Le plus convaincant est la

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

constatation que seuls 30-70 % des jumeaux monozygotes sont concordants pour la maladie, ce qui implique l'existence de facteurs autres que génétiques.

1 Infections virales

De nombreux virus pourraient intervenir dans le déterminisme de la maladie, en agissant par différents mécanismes : effet cytopathogène (virus des oreillons, de la rubéole, cytomégalovirus, virus Coxsackie B4 et B5 et rétrovirus), mimétisme moléculaire, par homologie structurelle et fonctionnelle entre des déterminants viraux et des antigènes des cellules B (comme par exemple entre la protéine P2-C des virus Coxsackie B et la GAD), libération d'antigènes séquestrés, ou encore activation clonale de lymphocytes T. Le meilleur modèle suggérant à l'heure actuelle l'implication de virus dans la physiopathologie du diabète de type 1 est celui de la rubéole congénitale, au cours de laquelle un diabète avec marqueurs d'auto-immunité apparaît dans 10 à 20 % des cas, avec une période de latence de 5 à 25 ans. Le rôle déclenchant d'infections précoces (néonatales) par entérovirus a été également suspecté et fait l'objet d'études prospectives.

2 Facteurs diététiques

Diverses études suggèrent le rôle de facteurs diététiques dans la pathogénie du diabète de type 1. Les protéines du lait de vache ont été impliquées sur des données épidémiologiques suggérant un effet protecteur de l'allaitement maternel. D'autres facteurs diététiques ont été mis en cause, comme le gluten, les protéines de soja, les nitrates... Si les données dans les modèles animaux sont étayées, le rôle modulateur de facteurs diététiques chez l'homme est loin d'être démontré.

3 Autres facteurs

L'exposition à différents toxiques, le niveau d'hygiène, de même que le calendrier vaccinal ont également fait l'objet d'études dont les résultats sont pour la plupart peu convaincants.

E Mécanismes de la destruction des cellules B

Certains des mécanismes d'activation de la réponse immunitaire dirigée contre les cellules B ont été élucidés grâce aux modèles animaux. Chez la souris NOD, l'insulite débute précocement vers l'âge de 3 semaines. Les lymphocytes CD4+ infiltrants l'îlot sont de phénotype Th1, favorisant le développement d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire, par le biais d'une sécrétion de cytokines comme l'interleukine-2 ou l'interféron γ. La réponse immunitaire, initialement développée contre quelques déterminants antigéniques, se diversifie secondairement avec apparition d'une autoréactivité vis-à-vis d'épitopes différents du même auto-antigène, et également vis-à-vis d'autres cibles antigéniques. Le rôle central des lymphocytes T CD4+ dans la phase d'initiation et d'amplification du processus auto-immun est démontré par leur capacité à transférer la maladie d'un animal diabétique ou prédiabétique à un animal syngénique.

Les mécanismes effecteurs de la destruction des cellules B au cours du diabète de type 1 sont incomplètement connus. L'essentiel de la perte cellulaire semble relever de phénomènes d'apoptose. Différents éléments suggèrent que les lymphocytes T CD8+ sont fortement impliqués dans la phase de destruction cellulaire. Les expériences de transfert ont néanmoins montré qu'ils n'étaient pas à eux seuls capables de déclencher la maladie. La cytotoxicité médiée par les lymphocytes T CD8+ procède de différents mécanismes : libération de perforine (dont l'expression a été démontrée au sein de l'infiltrat insulaire) et de granzyme activant des voies d'apoptose ; interaction de la molécule Fas ligand (exprimée par les lymphocytes T activés) avec la molécule Fas (dont l'expression au

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

niveau des cellules B est inductible par l'interleukine-1), aboutissant également à une activation de voies d'apoptose ; interaction entre le TNF membranaire exprimé par les lymphocytes T et son récepteur exprimé par la cellule B. Chez l'homme, l'existence de lymphocytes T cytotoxiques vis-à-vis des cellules B dans le sang circulant n'a pas été à ce jour démontrée au cours du diabète de type 1. Dans le modèle de la souris NOD, la présence, dans l'infiltrat pancréatique, de lymphocytes CD8+ capables de lyser des cellules d'îlot a été rapportée. Le rôle des lymphocytes T CD8+ *in vivo* n'a cependant été démontré que dans de rares modèles de souris transgéniques.

D'autres effecteurs pourraient être impliqués dans la destruction des cellules B. L'effet cytotoxique de certaines cytokines, particulièrement l'interleukine-1β (IL-1β), a été suggéré par des études *in vitro*. Seule ou en synergie avec le TNFα ou l'IFNγ, l'IL-1β serait notamment capable d'induire l'expression de la NO-synthase. L'augmentation consécutive des taux d'oxyde nitrique, dont on sait qu'il induit une apoptose des cellules B, contribuerait à leur destruction. Les auto-anticorps pourraient également participer à la destruction des cellules B, soit par le biais d'une activation du complément (ADCC), soit par le biais d'un recrutement de cellules NK. Cependant, ce mécanisme effecteur n'est probablement pas central dans la physiopathologie de la maladie comme le démontre la possibilité de transférer la maladie à des souris NOD/SCID dépourvues d'immunoglobulines.

F Marqueurs immunologiques du diabète de type 1

La diversité des cibles antigéniques reconnues par les auto-anticorps et le fait qu'elles ne soient pas spécifiques de la cellule B suggèrent le recrutement de multiples clones autoréactifs au cours du diabète de type 1 *(tab. 20.1)*.

Tableau 20.1 – Auto-antigènes cibles au cours du diabète de type 1.

Insuline, pro-insuline	hsp65
GAD	Carboxypeptidase H
IA2	GLUT 2
IMOGEN	Récepteur de l'insuline
Glima-38	Protéine 52 kD
P69/ABBOS	Autres...

1 Marqueurs humoraux

a Anticorps anti-cellules d'îlots (ICA)

Les ICA ont été les premiers marqueurs immunologiques décrits au cours du diabète de type 1. Ils sont dirigés contre plusieurs spécificités antigéniques intracytoplasmiques, dont certaines ne sont pas encore chimiquement identifiées. Ils sont recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupe de pancréas congelé humain. Environ 95 % des enfants et 80 % des adultes ayant un diabète de type 1 présentent des ICA au moment du diagnostic. Les ICA disparaissent en quelques années après le diagnostic, plus rapidement chez l'enfant que chez l'adulte.

b Auto-anticorps anti-insuline (IAA)

Des anticorps dirigés contre l'insuline peuvent être détectés chez des sujets ayant un diabète de type 1 récent, et semblent être les premiers détectables chez les enfants à

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

haut risque génétique. Leur spécificité antigénique diffère de celle des anticorps anti-insuline induits par les injections sous-cutanées itératives d'insuline. Les IAA sont recherchés par immunoprécipitation avec de l'insuline marquée à l'iode 125. Ils sont plus fréquents chez les enfants (40 à 70%) que chez les adultes (10 à 20%) diabétiques, et également plus fréquents chez les sujets porteurs de l'allèle HLA-DRB1*04.

c *Anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique (GADA)*

La décarboxylase de l'acide glutamique catalyse la conversion de l'acide glutamique en GABA. Deux isoformes de l'enzyme (GAD 65 et GAD 67) ont été décrites, exprimées à des niveaux différents par le cerveau et les cellules endocrines du pancréas. La GAD 65 est la forme prédominante au niveau des îlots de Langerhans, où elle est exprimée par les cellules B, mais également par les cellules A et D du pancréas. Les GADA sont recherchés par radioliaison avec de la GAD humaine recombinante. Leur présence a été montrée chez 80% des patients ayant un diabète de type 1 récent, dont la plupart sont également porteurs d'ICA.

d *Anticorps anti-IA2*

IA2 est une molécule appartenant à la famille des protéines transmembranaires ayant une activité tyrosine-phosphatase intrinsèque, dont l'expression ne se limite pas aux seules cellules B. Les anticorps anti-IA2 sont détectés par radioliaison. Ils sont retrouvés chez 70% des patients ayant un diabète de type 1 récent, plus souvent chez l'enfant, et plus souvent chez les sujets porteurs de l'allèle HLA-DRB1*04.

e *Autres auto-anticorps*

Des anticorps dirigés contre la protéine insulaire p69 (liant aussi le peptide ABBOS de l'albumine bovine), le transporteur de glucose GLUT-2, la protéine mitochondriale Glima-38, ou encore la protéine IMOGEN issue des granules de sécrétion, ont été rapportés chez des sujets ayant un diabète de type 1 récent. Aucun de ces anticorps n'est recherché en pratique clinique courante.

2 Marqueurs cellulaires

En raison du rôle essentiel des cellules T dans la physiopathologie du diabète de type 1, des tests de prolifération cellulaire étudiant la réactivité des cellules T vis-à-vis des auto-antigènes insulaires ont été développés. L'existence de lymphocytes T circulants dirigés contre l'insuline, la GAD, l'IA2, et la protéine Glima-38 a ainsi été démontrée chez des patients présentant un diabète de type 1 récent et chez des apparentés à risque de développer la maladie. Néanmoins, l'étude de la réactivité des lymphocytes T se heurte à des problèmes méthodologiques limitant à l'heure actuelle son utilisation en pratique courante.

IV Applications cliniques potentielles

A Dépistage du diabète de type 1

L'existence d'une phase préclinique au cours du diabète de type 1 permet d'envisager des stratégies de dépistage de la maladie, dont l'objectif est de retarder ou de prévenir l'évolution vers l'insulinodépendance. Bien que le diabète de type 1 soit le plus souvent sporadique, les études de dépistage ont été essentiellement menées chez les apparentés au

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

premier degré de sujets diabétiques, en raison de leur risque élevé de développer la maladie comparativement à la population générale.

1 Marqueurs génétiques

Bien que certains haplotypes HLA soient nécessaires pour la survenue d'un diabète de type 1, ils ne sont pas suffisants. La fréquence élevée des haplotypes associés au diabète de type 1 chez les sujets non diabétiques et la prévalence relativement faible de la maladie font du typage HLA un test de faible valeur prédictive dans la population générale. A l'inverse, chez les germains de sujets diabétiques, il permet de définir des populations à risques fort et faible, en fonction du nombre d'haplotypes partagés avec le propositus ; ce risque est de l'ordre de 15 % pour les germains HLA identiques, 5 % pour les germains semi-identiques et de moins de 1 % pour les germains HLA différents du propositus. Rechercher la présence de l'allèle HLA-DQB1*0602 revêt un intérêt particulier, dans la mesure où cet allèle a un effet protecteur dominant, qui persiste même lorsqu'il existe des marqueurs sérologiques d'auto-immunité.

2 Marqueurs sérologiques

Les ICA ont constitué jusqu'à présent les marqueurs sérologiques les plus utilisés dans le cadre du dépistage du diabète de type 1.

Parmi les apparentés au premier degré de sujets diabétiques de type 1, 5 à 10 % ont des ICA, dont 30 à 100 % développent un diabète de type 1 dans les 10 années suivantes. La valeur prédictive positive des ICA est plus élevée chez les sujets appartenant à des familles multiplex (au moins 2 sujets atteints), chez ceux âgés de moins de 10 ans, et lorsqu'ils sont présents à forts titres. Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive des différents auto-anticorps ont récemment été évaluées chez des apparentés (germains) de sujets diabétiques *(tab. 20.2)*. La recherche combinée d'anticorps anti-IA2 et de GADA apparaît aussi performante que celle des ICA, et présente l'avantage d'être plus simple à standardiser.

Tableau 20.2 – Sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (VPP) et fréquence (F) des auto-anticorps chez les apparentés du premier degré de patients diabétiques de type 1 (d'après Kulmala *et al.* J Clin Invest 1998 ; 101 : 327-36).

	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	F (%)
ICA	81	95,3	43	7,9
GADA	69	95,7	42	7
IAA	25	97,2	29	3,7
IA2-Ab	69	97,5	55	5,3
IA2-GADA	81	94,7	41	

Le risque de progression vers le diabète est également corrélé au nombre d'auto-anticorps détectés. Chez les apparentés, le risque estimé à 7 ans est de 55 % lorsqu'il existe plusieurs anticorps, s'élève à 70-100 % quand trois auto-anticorps ou plus sont détectés, alors qu'il est inférieur à 1 % lorsqu'un seul anticorps est présent *(tab. 20.3)*. Dans la population générale le risque estimé est de 30 à 70 % chez les sujets ayant au moins deux marqueurs parmi les ICA, les anticorps GAD et les anticorps anti-IA2. La recherche d'auto-anticorps dirigés contre différentes spécificités antigéniques permet donc d'augmenter la valeur prédictive de chaque auto-anticorps pris isolément.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 20.3 – Risque de survenue d'un diabète chez les apparentés du premier degré de sujets diabétiques en fonction du nombre d'auto-anticorps présents.

Nombre auto-anticorps	Risque (%)
0	0,8
1	2
2	25
3	70

3 Marqueurs métaboliques

Il n'existe pas à l'heure actuelle de mesure directe de la masse des cellules B. En pratique elle est estimée par le test de tolérance au glucose intraveineux (IVGT). La perte de la phase précoce de l'insulinosécrétion (définie par la somme des insulinémies 1 et 3 minutes après perfusion de glucose) est une anomalie métabolique détectable avant la survenue du diabète de type 1. Sa valeur prédictive est élevée : chez les apparentés du premier degré ayant des ICA, la perte du pic précoce d'insulinosécrétion s'accompagne d'un risque de développer le diabète dans les 4 ans supérieur à 90 %. Néanmoins, les variations de la sensibilité à l'insuline inter et intra-individuelles rendent la standardisation de l'IVGT difficile. De plus, la perte de la phase précoce de l'insulinosécrétion est un phénomène tardif dans l'histoire naturelle du diabète de type 1, ce qui limite son intérêt en termes de dépistage.

B Prévention du diabète de type 1

Les progrès réalisés en matière d'insulinothérapie et d'autosurveillance glycémique ne permettent pas actuellement de prévenir complètement l'apparition des complications chroniques du diabète dans la majorité des cas. La transplantation de pancréas ou d'îlots de Langerhans n'est par ailleurs pas encore envisageable à large échelle. Dans ce contexte, et du fait de l'existence d'une phase préclinique, diverses approches ont été envisagées pour agir précocement dans l'évolution du diabète de type 1, visant à empêcher (prévention primaire) ou à ralentir sinon arrêter (prévention secondaire) le processus de destruction des cellules B. La meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans cette destruction a en outre permis d'envisager des traitements spécifiques de la maladie.

1 Prévention primaire

Les essais de prévention primaire visent à prévenir l'apparition des marqueurs immunologiques chez des sujets à haut risque génétique (en particulier apparentés du 1er degré ayant des allèles HLA de classe II de susceptibilité). Ces essais sont limités à l'heure actuelle par la méconnaissance des éventuels facteurs déclenchants de la maladie auto-immune.

Une étude, visant à évaluer l'effet potentiellement protecteur de l'exclusion des protéines du lait de vache dans les 6 premiers mois de vie, est actuellement en cours en Finlande (essai TRIGR). Des résultats préliminaires font état d'une réduction de la prévalence des auto-anticorps chez les enfants génétiquement à haut risque n'ayant pas eu de contact précoce avec le lait d'origine bovine.

Un projet d'administration orale d'insuline à des enfants à haut risque génétique (enfants de sujets diabétiques porteurs des allèles DR3 et DR4) est en cours d'élaboration.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

2 Prévention secondaire

On distingue deux grands types d'essais de prévention secondaire. Les essais menés chez des sujets à haut risque, définis par l'existence de marqueurs immunologiques prédictifs et d'anomalies métaboliques précoces, ont pour but de prévenir l'émergence du diabète. Ceux intéressant des sujets déjà au stade de diabète visent à préserver une insulinosécrétion résiduelle.

a Prévention du diabète

• Traitement prophylactique par insuline sous-cutanée

L'effet protecteur de l'insulinothérapie sous-cutanée prophylactique a été démontré dans les modèles animaux de diabète de type 1. Un effet similaire chez l'homme est suggéré par des études pilotes menées chez des sujets à haut risque. L'insulinothérapie prophylactique semble agir par deux mécanismes différents, l'un métabolique, l'autre immunologique. L'administration sous-cutanée d'insuline exogène, par le biais d'une mise au repos des cellules B, réduirait l'expression des auto-antigènes insulaires, et par là même la vulnérabilité des cellules B vis-à-vis de l'agression auto-immune. Par ailleurs, l'insuline par voie sous-cutanée est capable d'induire une réponse lymphocytaire de type Th2, qui pourrait aboutir à un état de tolérance. Deux essais (DPT-1 : *Diabetes Prevention Trial-1* et EPP-SCIT : *European Prevention Subcutaneous Insulin Trial*) visant à tester l'efficacité de l'insulinothérapie sous-cutanée prophylactique dans la prévention du diabète chez les sujets à haut risque sont actuellement en cours de réalisation.

• Prévention par l'insuline par voie orale

L'administration d'un antigène à faibles doses par voie orale permet d'activer, au sein du système immunitaire associé au tube digestif (plaques de Peyer), des lymphocytes T suppresseurs spécifiques. Ces lymphocytes produisent, en présence de l'auto-antigène, des cytokines (IL-4, IL-10, TGFβ) capables d'inhiber la maladie auto-immune locale. Dans le modèle de la souris NOD, l'administration orale d'insuline prévient partiellement le diabète. Chez l'homme, l'effet protecteur de l'insuline par voie orale est en cours d'évaluation, chez des sujets à risque intermédiaire (DPT-1).

• Prévention par le nicotinamide

Le nicotinamide, vitamine du groupe B, augmente la résistance des cellules B à diverses agressions cytotoxiques, et notamment à celle induite par l'oxyde nitrique. Chez l'animal, l'administration de nicotinamide a un effet protecteur vis-à-vis du diabète. Chez l'homme, le premier essai randomisé de prévention chez des apparentés du premier degré avec le nicotinamide est négatif. Un large essai européen (ENDIT) conduit chez des enfants à haut risque est en cours.

b Maintien d'une insulinosécrétion résiduelle

• Traitement par insuline orale

L'étude DIOR récemment réalisée en France a testé l'efficacité de l'insuline par voie orale dans le maintien d'une insulinosécrétion résiduelle chez des patients ayant un diabète de type 1 récent, traités par insuline. Les résultats préliminaires indiquent l'absence de bénéfice du traitement par insuline orale, mais il est possible que cela tienne à la dose d'antigène utilisée.

• Traitement intensifié du diabète

L'étude DCCT *(Diabetes Control and Complications Trial)* a démontré le bénéfice indiscutable d'un traitement intensifié du diabète sur l'apparition et la progression des compli-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

cations dégénératives liées à la maladie. Cette étude a également montré, en accord avec des travaux antérieurs, l'effet bénéfique d'une insulinothérapie précoce et intensive sur l'insulinosécrétion résiduelle, dont les mécanismes semblent être la réduction de la glucotoxicité d'une part et la mise au repos des cellules B restantes d'autre part.

Ouvrages de référence

Caillat-Zucman S. Genetic predisposition to autoimmune endocrine diseases. Ann Med Interne 1999 ; 150 : 221-34.

Larger E, Dubois-Lafforgue D. Type 1 diabetes mellitus. Ann Med Interne 1999 ; 150 : 254-63.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 21

Maladie d'Addison et polyendocrinopathies auto-immunes

Danièle Dubois-Laforgue, José Timsit

I Maladie d'Addison

L'insuffisance surrénale primaire (ou maladie d'Addison dans sa forme chronique) est une affection rare dont la prévalence est estimée entre 3 et 6/100 000. Elle relève de différentes causes, dont la principale (70 à 80 % des cas) est l'insuffisance surrénale dite « idiopathique » (connue également sous le terme de « rétraction corticale »).

De nombreux arguments suggèrent que, dans sa forme idiopathique, la maladie d'Addison est une affection auto-immune, qui a de nombreux points communs avec d'autres maladies auto-immunes, notamment endocriniennes, auxquelles elle est d'ailleurs très souvent associée, dans le cadre des polyendocrinopathies auto-immunes (PEA). L'existence d'une susceptibilité associée à certains antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité, les lésions d'infiltrat lymphoïde dans le cortex surrénalien et la présence dans le sérum des patients d'auto-anticorps sont autant d'éléments en faveur de l'origine auto-immune de la maladie. Il n'existe cependant pas de modèle animal permettant l'étude des mécanismes physiopathologiques de cette affection.

A Aspects cliniques

1 Présentation clinique

Les symptômes cliniques dépendent de la rapidité d'installation du déficit hormonal. Dans la plupart des cas le tableau se complète progressivement mais la maladie peut être découverte à l'occasion d'une décompensation aiguë.

Les signes cliniques de l'insuffisance surrénale lente sont peu spécifiques : asthénie, fatigabilité anormale, amaigrissement et anorexie, troubles digestifs, hypotension orthostatique. La pigmentation, liée à l'hypersécrétion d'hormone mélanotrope, est un signe de grande valeur. Elle est généralisée mais prédomine aux zones découvertes, aux points de pression, aux plis de flexion, sur les cicatrices, les aréoles et le périnée. Elle touche également les muqueuses (taches « ardoisées » jugales et gingivales).

L'insuffisance surrénale aiguë réalise un tableau dramatique, volontiers déclenché par une agression intercurrente, associant une hypotension artérielle voire un collapsus, une dés-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

hydratation globale, une fièvre, des troubles digestifs pseudochirurgicaux, une agitation avec confusion.

2 Signes biologiques et diagnostic

Hyponatrémie, anémie normocytaire, hyperéosinophilie et hypoglycémie sont peu spécifiques mais constituent des éléments d'orientation dans la forme chronique de la maladie. L'association d'une hyponatrémie par fuite urinaire de sodium, d'une hyperkaliémie avec kaliurèse inadaptée, et d'une insuffisance rénale fonctionnelle dans un contexte aigu est en revanche très évocatrice de décompensation d'une insuffisance surrénalienne.

Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne repose sur la démonstration d'un déficit primitif des sécrétions corticosurrénaliennes : cortisolémie basse à l'état basal, ne répondant pas à l'administration intraveineuse d'ACTH (Synacthène Immédiat®), aldostéronémie basse non stimulable par l'orthostatisme avec taux élevé de rénine plasmatique, et taux plasmatique d'ACTH élevé.

Les résultats des dosages hormonaux ne doivent être en aucun cas attendus pour débuter un traitement substitutif, dont l'efficacité confirme rapidement le diagnostic, notamment en cas d'insuffisance surrénalienne aiguë.

B Physiopathologie

1 Anatomie pathologique

Au cours de l'insuffisance surrénalienne d'origine auto-immune, l'examen macroscopique montre des surrénales atrophiques dont l'architecture normale est détruite au niveau des trois zones corticales, sans atteinte de la médullaire. Le nombre de cellules corticales est très réduit, et les cellules qui persistent sont dispersées, entourées par une fibrose et un infiltrat de cellules mononucléées à prédominance lymphocytaire. Ces lésions se rapprochent de celles de l'insulite ou de la thyroïdite. Les lymphocytes prédominent mais des plasmocytes et des macrophages sont également présents. Les cellules corticosurrénaliennes qui subsistent expriment les antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité.

On estime que la maladie s'exprime cliniquement lorsque 90 % des cellules sont détruites, mais des anomalies purement biologiques (diminution des capacités de sécrétion du cortisol et de l'aldostérone) peuvent apparaître plus précocement. Des lésions d'infiltrat ont également été décrites lors d'autopsies systématiques en l'absence d'insuffisance surrénale connue, comportant majoritairement des lymphocytes T CD4+.

2 Prédisposition génétique

La susceptibilité génétique est différente pour la maladie d'Addison survenant de façon isolée ou dans le cadre d'une PEA de type II, et pour la maladie d'Addison faisant partie d'une PEA de type I.

La maladie d'Addison survenant isolément ou s'intégrant dans le cadre d'une PEA II est associée à l'haplotype HLA-A1-B8-DR3 du complexe majeur d'histocompatibilité. Cette même association est retrouvée chez des patients ayant des auto-anticorps anti-corticosurrénale et une affection endocrinienne auto-immune non surrénalienne. Dans le cadre de la PEA II, la maladie d'Addison est associée aux allèles HLA-DR3 et/ou DR4, l'un de ces allèles ou les deux étant présents chez 91 % des patients. Le risque relatif pour la maladie d'Addison est estimé à 6,0, 4,6 et 26,5 chez les sujets porteurs des allèles DR3, DR4 et hétérozygotes DR3/DR4, respectivement. A l'inverse, les allèles HLA-DR2, DR5 et DR7 sont significativement moins fréquents chez les patients présentant une maladie d'Ad-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

dison que dans la population générale. Ces associations alléliques sont très proches de celles observées dans le diabète de type 1. Néanmoins, certains allèles, comme l'allèle DQB1*0302, semblent spécifiquement associés au diabète de type 1, ce qui suggère l'existence de facteurs génétiques de susceptibilité distincts pour les deux affections.

Dans le cadre de la PEA I, dont le gène est maintenant connu, aucune association de la maladie d'Addison avec des allèles HLA de classe II n'a été rapportée.

3 Marqueurs d'auto-immunité

Les études d'immunofluorescence ont montré l'existence de deux types d'anticorps au cours de la maladie d'Addison. Les uns (*adrenal cell antibody*, ou ACA) réagissent avec les trois couches du cortex surrénalien, les autres (*steroid cell antibodies*, ou SCA) réagissent avec le cytoplasme des cellules surrénaliennes mais également avec celui des autres cellules productrices de stéroïdes (placenta, ovaires, testicules). Ces anticorps ont été détectés non seulement chez les sujets atteints de maladie d'Addison « idiopathique », mais également chez les sujets porteurs d'une autre endocrinopathie auto-immune et chez des apparentés de patients ayant une polyendocrinopathie.

a Auto-anticorps anti-corticosurrénale (ACA)

Ces anticorps sont détectés par immunofluorescence indirecte sur coupe congelée de surrénale humaine de groupe O, avec une bonne spécificité (positivité chez 0,1 à 0,6 % des sujets contrôles), et une sensibilité variable. Au cours de la maladie d'Addison isolée, des ACA sont détectés chez 30 à 45 % des patients, plus souvent chez la femme que chez l'homme. Lorsque la maladie d'Addison s'intègre dans une polyendocrinopathie auto-immune, la proportion de patients ayant des ACA est plus élevée (70 à 80 %). Des ACA sont détectés chez 4 à 10 % des patients présentant diverses affections auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdites, maladie de Biermer) sans maladie d'Addison cliniquement patente. La présence d'ACA a également été décrite chez des parents au 1er degré de patients diabétiques de type 1. Comme les anticorps anti-cellules d'îlot au cours du diabète de type 1, les ACA tendent à disparaître après quelques années d'évolution de la maladie. La spécificité antigénique des ACA a récemment été identifiée comme étant la 21-hydroxylase (P450c21), enzyme exprimée spécifiquement dans la surrénale. Les anticorps anti-P450c21 sont détectés chez 75-90 % des patients atteints de maladie d'Addison.

Le rôle pathogène de ces anticorps n'est pas établi. Ils peuvent être observés chez des sujets dont les fonctions gluco et minéralocorticoïdes sont normales. De plus, bien qu'ils traversent la barrière placentaire, aucun cas d'insuffisance surrénalienne, même transitoire, n'a été décrit chez le nouveau-né de mère addisonienne. En revanche, les ACA constituent un bon marqueur du processus auto-immun conduisant à la maladie d'Addison. Chez des patients sans maladie d'Addison clinique ainsi que chez les patients atteints de PEA I, la présence d'ACA précède la survenue de la maladie dans 20 à 90 % des cas selon les séries, avec un délai variant de quelques mois à plus de 6 ans. La présence d'ACA chez des sujets cliniquement indemnes témoigne vraisemblablement d'une destruction active des cellules corticosurrénaliennes, comme le suggère l'élévation de leurs taux plasmatiques d'ACTH et de rénine, traduisant une insuffisance partielle de la réponse sécrétoire.

b Auto-anticorps anti-cellules productrices de stéroïdes (SCA)

Les auto-anticorps dirigés contre les cellules productrices de stéroïdes sont détectés en immunofluorescence indirecte sur coupe congelée de divers tissus : corticosurrénale, cellules de la thèque interne et du corps jaune de l'ovaire, cellules de Leydig du testicule, cellules trophoblastiques du placenta. Ces anticorps sont rares (20 %) chez les sujets présentant une insuffisance surrénalienne isolée, alors qu'ils sont détectés chez 30-40 %

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

et 60-80 % des patients présentant respectivement une PEA II et une PEA I. Dans ce cadre, ils seraient prédictifs de la survenue d'une insuffisance ovarienne. Les SCA correspondent à la présence d'anticorps de spécificités diverses. Deux cibles antigéniques sont actuellement identifiées, la 17β-hydroxylase (P450c17), exprimée dans la surrénale et les gonades, et la 20-22 desmolase (P450scc), également exprimée dans le placenta. Les anticorps anti-P450c17 ont été détectés chez des patients présentant une insuffisance surrénalienne s'inscrivant dans le cadre d'une PEA I mais pas chez des adultes ayant une maladie d'Addison isolée.

c Autres auto-anticorps

• Auto-anticorps antimembrane de cellules corticosurrénaliennes

Détectés en immunofluorescence indirecte sur cellules surrénaliennes adultes ou fœtales vivantes, ils ont été retrouvés chez la plupart des sujets (maladie d'Addison ou polyendocrinopathie) ayant des ACA.

• Auto-anticorps bloquants

Certains anticorps semblent inhiber la sécrétion de cortisol ou la synthèse d'ADN normalement induite par l'ACTH. Ces auto-anticorps « bloquants », qui pourraient être dirigés contre le récepteur de l'ACTH ou une structure qui lui est associée, sont présents chez 85 % des addisoniens testés.

d Immunité à médiation cellulaire

Des travaux anciens suggèrent l'existence d'une auto-immunité spécifique à médiation cellulaire au cours de la maladie d'Addison, mais ils reposent sur le test d'inhibition de la migration des leucocytes dont l'interprétation est souvent difficile. De même le rôle des macrophages et des cytokines reste mal connu, d'autant que certaines cytokines peuvent moduler la production des glucocorticoïdes par des effets directs sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Il est clair que les progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie d'Addison souffrent de l'absence de modèle animal bien caractérisé.

II Polyendocrinopathies auto-immunes

Les polyendocrinopathies auto-immunes (PEA) sont définies par la coexistence chez un patient d'au moins deux affections endocriniennes dont l'origine auto-immune est prouvée ou fortement suspectée. A ces affections endocriniennes s'associent souvent des affections auto-immunes spécifiques d'organe non endocrine. En revanche l'association à des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe est plus rare. Deux cadres bien distincts, les PEA de type I et de type II, peuvent être individualisés sur des critères cliniques et génétiques, les autres syndromes réalisant des variantes cliniques de la PEA II.

La prévalence des PEA n'est pas connue avec précision. Son estimation dépend de l'affection qui constitue le mode d'entrée dans la PEA : ainsi les PEA ont été initialement décrites chez des sujets atteints de maladie d'Addison, qui s'associe dans 50 % des cas à une autre affection auto-immune endocrinienne mais dont la prévalence dans la population générale est très faible. Les PEA sont plus rares (10 % des cas environ) chez les sujets atteints d'affections auto-immunes fréquentes comme le diabète de type 1 ou les maladies auto-immunes de la thyroïde. Il existe cependant des formes infracliniques de certaines affections (en particulier thyroïdites et insuffisance surrénale) dépistées grâce à la présence de marqueurs d'auto-immunité spécifique (auto-anticorps).

Les atteintes endocriniennes observées au cours des PEA sont, à l'exception de la maladie

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

de Basedow (hyperthyroïdie auto-immune par auto-anticorps antirécepteur de la TSH) et peut-être de certains hypercortisolismes et de rares hyperparathyroïdies, des déficits hormonaux essentiellement liés à une destruction du parenchyme glandulaire. De ce point de vue les atteintes des PEA sont caractérisées par l'existence de lésions histologiques de l'organe cible dont l'aspect est remarquablement superposable d'une affection à l'autre : infiltrat de cellules mononucléées où prédominent des lymphocytes T exprimant des marqueurs d'activation.

Toutes les glandes endocrines peuvent être atteintes au cours des PEA. Ces atteintes ne se distinguent en rien de celles observées dans les formes isolées de maladie endocrinienne auto-immune en ce qui concerne leurs aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques, qui ne seront donc pas détaillés ici. Le diagnostic de PEA peut être fait devant des symptômes cliniques évocateurs mais peut bénéficier d'un dépistage systématique, surtout lorsque existe un contexte familial.

A Aspects cliniques

1 Polyendocrinopathie de type I

La polyendocrinopathie de type I (ou APECED, *auto-immune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*) est la forme la plus rare des PEA, mais son tableau clinique est bien individualisé. Des cas familiaux et sporadiques (50%) ont été décrits et le sex-ratio est proche de 1. Dans sa description classique, elle associe une candidose cutanéo-muqueuse sévère, une hypoparathyroïdie primaire et une maladie d'Addison. En fait une étude récente portant sur les cas recensés en Finlande (où la prévalence de l'affection semble particulièrement élevée, de l'ordre de 14 par million d'habitants) a montré que 50% seulement des patients correspondaient à cette triade. Le syndrome APECED associe une candidose, des atteintes endocriniennes et des atteintes ectodermiques, 60% des patients ayant 3 à 5 atteintes. La maladie débute le plus souvent dans l'enfance, les atteintes endocriniennes les plus fréquentes étant en règle présentes avant l'âge de 10 à 15 ans. Cependant le tableau peut se compléter au moins jusqu'à l'âge de 50 ans. La candidose est quasi constante, souvent révélatrice (60% des cas), volontiers limitée à une atteinte muqueuse ou unguéale récidivante. Parmi les atteintes endocriniennes, l'hypoparathyroïdie, l'insuffisance surrénale et l'insuffisance gonadique sont fréquentes alors que diabète insulinodépendant et thyroïdites sont rares *(tab. 21.1)*. Des déficits endocriniens multiples sont présents chez la moitié des patients. Les atteintes digestives sont fréquentes, notamment les malabsorptions, la gastrite atrophique et l'hépatite chronique, cette dernière constituant l'affection qui conditionne le pronostic. Les atteintes ectodermiques sont très fréquentes et souvent très marquées (vitiligo extensif, alopécie totale, hypoplasie de l'émail dentaire, dystrophie unguéale). Un hyposplénisme peut s'associer à ce tableau.

2 Polyendocrinopathie de type II

C'est de loin la plus fréquente des PEA. Les formes familiales représentent environ 50% des cas, avec une transmission de type autosomique dominant à pénétrance variable. Elle est classiquement observée chez la femme (sex-ratio de 2 à 3) et débute à un âge moyen. Dans sa description initiale par Schmidt, il s'agissait de l'association d'une thyroïdite lymphocytaire chronique (maladie de Hashimoto) à une maladie d'Addison non tuberculeuse. L'association au diabète insulinodépendant fut rapportée ensuite et c'est dans ce contexte que les anticorps anti-cellules d'îlot de Langerhans furent décrits. De nombreuses autres affections peuvent s'associer à la maladie d'Addison *(tab. 21.2)*. C'est en prenant la maladie d'Addison comme critère de sélection que la PEA II a été le mieux

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 21.1 – Fréquence des différentes affections de la PEA de type I.

Affection	Sujets atteints (%)
Candidose	73-100
Atteintes endocriniennes	
Maladie d'Addison	72-100
Hypoparathyroïdie	76-79
Insuffisance gonadique	17-60
Diabète de type 1	4-12
Thyroïdites	4-11
Atteintes ectodermiques	
Hypoplasie de l'émail dentaire	77
Dystrophie unguéale	52
Kératite	35
Alopécie étendue	29-32
Vitiligo extensif	8-13
Atteintes digestives	
Malabsorption	18-22
Gastrite atrophique	13
Hépatite chronique	13

Tableau 21.2 – Fréquence des affections associées à la maladie d'Addison dans les PEA de type II.

Affection	Sujets atteints (%)
Thyroïdites auto-immunes	69-85
Diabète de type 1	40-52
Insuffisance gonadique	3,6-9
Vitiligo	4,5
Maladie de Biermer	0,5-4,5
Alopécie	0,5-9
Malabsorption	0-4,5
Hépatite chronique	rare
Hypoparathyroïdie	0
Candidose	0

décrite, notamment quant à la prévalence des autres atteintes, mais il s'agit d'un biais de recrutement évident. De fait, la présence d'une maladie d'Addison n'est pas indispensable pour porter le diagnostic de PEA II, comme en témoigne l'existence dans une même fratrie de sujets ayant la forme complète et d'individus ayant une association sans maladie d'Addison (en particulier diabète insulinodépendant-thyroïdite) ou simplement des auto-anticorps antithyroïdiens ou anti-cellules d'îlot de Langerhans. Dans la PEA II, le diabète insulinodépendant précède le plus souvent la maladie d'Addison, le pic d'incidence de celle-ci se situant vers 40 ans. Au cours des PEA, le diabète de type 1 peut cependant prendre initialement l'aspect d'un diabète non insulinodépendant, mais des auto-anticorps anti-cellules d'îlot sont présents et l'évolution ultérieure se fait vers l'insulinodépen-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

dance stricte. La maladie de Basedow surviendrait le plus souvent avant la maladie d'Addison et les thyroïdites plus volontiers après. La séquence caractéristique des atteintes les plus fréquentes de la PEA II serait donc diabète – maladie de Basedow – maladie d'Addison – thyroïdite, mais dans d'autres séries, diabète, maladie d'Addison et maladie auto-immune thyroïdienne sont diagnostiqués de façon simultanée vers l'âge de 30 à 40 ans. Il faut souligner la rareté de l'hépatite chronique active et l'absence d'hypoparathyroïdie au cours de la PEA II, ce qui la distingue très nettement de la PEA I. Lorsque l'on considère le diabète de type 1 ou les maladies thyroïdiennes auto-immunes comme première affection, la fréquence de la PEA II, toutes atteintes confondues, est de 5 à 10 % et celle des auto-anticorps spécifiques d'organe peut atteindre 15 à 20 %. Des anticorps antisurrénale et une maladie d'Addison sont présents ou apparaissent respectivement chez 2 % et 0,4 % des diabétiques de type 1.

L'association d'une PEA II au « syndrome de l'homme raide » *(Stiff-man syndrome)* mérite une mention particulière. Cette affection neurologique très rare, caractérisée par la survenue d'accès de contractures, s'accompagne dans 60 % des cas d'auto-anticorps antineurones GABA-ergiques, dirigés contre une enzyme, la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD) ; dans 60 % de ces cas une ou plusieurs maladies auto-immunes (thyroïdite, vitiligo, maladie de Biermer, et surtout diabète de type 1) sont présentes. C'est cette association qui a permis l'identification de la GAD comme l'un des auto-antigènes majeurs reconnus au cours du diabète de type 1. Enfin des PEA ont également été décrites chez des patients atteints de thymome, et s'associent volontiers dans ce contexte à une myasthénie.

B Physiopathologie

1 Génétique des PEA

a PEA I

La physiopathologie de la PEA I reste mal connue. La présence d'une candidose chronique suggère un défaut de l'immunité à médiation cellulaire. Des anomalies mineures de la réponse lymphocytaire T aux stimulations antigéniques, de même qu'un défaut de la fonction suppressive ont été rapportés. L'hypothèse actuelle est celle d'une atteinte primitive de l'ectoderme, responsable entre autres d'anomalies de l'épithélium thymique, dont on connaît l'importance dans le processus de sélection des lymphocytes T. La caractérisation récente du gène de la PEA I, le gène *AIRE (auto-immune regulator)*, situé sur le chromosome 21, est compatible avec cette hypothèse. Le gène *AIRE* code en effet une protéine nucléaire d'expression majoritairement thymique, dont la structure est celle d'un facteur de régulation transcriptionnel. Son implication dans le contrôle de la réponse immunitaire reste à définir. A ce jour, six mutations du gène *AIRE* ont été rapportées chez des patients présentant une PEA I.

b PEA II

Au plan génétique, les PEA de type II se caractérisent par leur association à certains allèles du complexe majeur d'histocompatibilité. Les associations les plus fortes ont été décrites avec les haplotypes DR3-DQB1*0201 et DR4-DQB1*0302, qui sont également les haplotypes de susceptibilité au diabète de type 1, avec un risque maximal chez les hétérozygotes DR3/DR4. Si l'haplotype DR3-DQB1*0201 apparaît effectivement comme un facteur génétique de susceptibilité non spécifique d'une atteinte endocrine particulière, il apparaît à l'inverse que l'haplotype DR4-DQB1*0302 est un gène de susceptibilité propre au diabète de type 1.

Le gène *CTLA4*, situé en 2q33, pourrait également participer à la susceptibilité à la PEA II.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Un polymorphisme du gène a été associé à la maladie de Basedow ainsi qu'au diabète de type 1.

Des études de liaison génétique à la recherche d'autres gènes de susceptibilité sont en cours. Il est probable que parmi ces gènes, certains seront spécifiques d'une atteinte glandulaire alors que d'autres seront communs à toutes ou plusieurs des endocrinopathies.

2 Marqueurs immunologiques des PEA

Les mécanismes immunologiques conduisant à l'expression clinique des affections observées dans les PEA sont multiples. Des mécanismes de cytotoxicité médiée par les lymphocytes T jouent un rôle prépondérant dans des affections comme le diabète de type 1, la thyroïdite lymphocytaire chronique, la maladie d'Addison. D'autres affections sont clairement liées à la présence d'auto-anticorps stimulants comme la maladie de Basedow. Des anticorps bloquant un récepteur ou un site actif ou cytotoxique en présence du complément ou par un mécanisme dépendant de cellules possédant un récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines peuvent également être impliqués.

La présence d'auto-anticorps spécifiques d'organe dans le sérum de sujets atteints de PEA reste actuellement le meilleur marqueur de l'origine auto-immune d'une affection endocrinienne *(tab. 21.3)*. D'une manière générale ces tests ont une bonne spécificité : la détection d'auto-anticorps, en général à titre faible, dans la population générale soulève l'hypothèse de l'existence de maladies auto-immunes infracliniques. Leur sensibilité, de l'ordre de 60 à 90 %, apparaît plus élevée pour une affection observée dans le cadre d'une PEA que pour la même maladie vue isolément. La méthode de détection de ces auto-anticorps la plus utilisée jusqu'ici a été l'immunofluorescence indirecte sur coupe d'organe : c'est en particulier le cas des anticorps anti-cellules d'îlot associés au diabète de type 1, des anticorps antiparathyroïde, des anticorps anti-corticosurrénale ou anti-

Tableau 21.3 – Auto-anticorps détectés dans les différentes atteintes glandulaires au cours des PEA de type I et II.

Endocrinopathie	Auto-anticorps
Diabète de type 1	Anti-cellules d'îlot (ICA)* Antiglutamate décarboxylase (GAD) Antityrosine phosphatase (IA2) Anti-insuline (IAA)
Thyroïdites	Antithyroperoxydase (TPO) Antithyroglobuline (TGB) Antirécepteur de la TSH (TRAC)
Insuffisance surrénalienne isolée	Antisurrénale (ACA)* Anti-21-hydroxylase (P450c21)
Insuffisance surrénalienne des PEA	Anti-21-hydroxylase (P450c21) Anti-17β-hydroxylase (P450c17) Antisurrénale (ACA)* Anti-cellules stéroïdiennes (SCA)*
Insuffisance gonadique	Anti-17β-hydroxylase (P450c17) Anti-20-22 desmolase (P450scc) Anti-cellules stéroïdiennes (SCA)*
Hypoparathyroïdie	Antiparathyroïde*

* Auto-anticorps détectés par immunofluorescence indirecte.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

cellules productrices de stéroïdes. L'identification de certains auto-antigènes a permis la mise au point de tests standardisés. Ces auto-antigènes sont des hormones (insuline, hormones thyroïdiennes), des récepteurs (récepteur de la TSH), des enzymes (décarboxylase de l'acide glutamique, thyroperoxydase, 21-hydroxylase).

Dans le cadre des PEA la présence des différents auto-anticorps spécifiques d'organe permet de suspecter des déficits endocriniens infracliniques, confirmés par des tests de stimulation hormonale. Cela a été clairement établi par exemple pour le dépistage précoce d'une insuffisance surrénalienne. Les auto-anticorps ont également une valeur prédictive vis-à-vis du risque de développer une affection lorsqu'ils sont présents à titre élevé chez un sujet atteint de PEA ou chez les membres de sa famille.

La connaissance des PEA a un intérêt pratique puisqu'elle permet de dépister et de traiter précocement des affections par ailleurs souvent reconnues à un stade tardif du fait de leur installation insidieuse (insuffisance thyroïdienne) ou à l'occasion d'une décompensation brutale (diabète, insuffisance surrénale). Dans le futur, le dépistage des PEA devrait conduire à une véritable prévention comme cela est déjà envisagé pour le diabète de type 1.

Ouvrages de référence

Muir A, She J. Advances in the genetics and immunology of autoimmune polyglandular syndrome II/III and their clinical applications. Ann Med Interne 1999 ; 150 : 301-12.

Perheentupa J, Miettinen A. Type 1 autoimmune polyglandular syndrome. Ann Med Interne 1999 ; 150 : 313-25.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 22

Thyroïdites et maladie de Basedow

Patrice Rodien

I Thyroïdites

A Thyroïdite de Hashimoto

La thyroïdite de Hashimoto, ou thyroïdite chronique lymphocytaire, comme la plupart des maladies thyroïdiennes, concerne la femme, le plus souvent d'âge moyen mais la forme de l'adolescent(e) n'est pas exceptionnelle. Le motif de consultation est le plus souvent un goitre diffus. Ce goitre est typiquement ferme, un peu élastique, à consistance de suif, non compressif. Il peut également être irrégulier, voire nodulaire. Dans certains cas, on palpe des adénopathies cervicales satellites. Dans la forme typique, on observe une euthyroïdie, mais parfois c'est devant un tableau d'hypothyroïdie installée que l'on évoquera ce diagnostic, alors même que le goitre est connu depuis de nombreuses années.

Une forme particulière est représentée par la survenue d'une hyperthyroïdie. On évoque alors une poussée inflammatoire de la thyroïdite, avec libération des stocks intrathyroïdiens d'hormones thyroïdiennes.

La biologie retrouve des anticorps antithyroïdiens, en particulier des anticorps antithyroperoxydase (TPO) ou antithyroglobuline (TG). Plus rarement on trouve également des anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH. De façon exceptionnelle, des anticorps anti-T4 ou anti-T3 sont retrouvés qui peuvent fausser les dosages de T4 et de T3 libres. Il n'y a typiquement pas de syndrome inflammatoire vrai (ou il est modéré), mais une hypergammaglobulinémie polyclonale peut être observée.

Enfin, on peut observer une euthyroïdie, une hypothyroïdie périphérique (TSH élevée), plus rarement une hyperthyroïdie (TSH freinée).

L'échographie retrouve un goitre hétérogène, avec de larges plages hypoéchogènes. La présence de travées fibreuses et le caractère non uniforme, parfois localisé à une partie de la glande, peuvent donner un aspect pseudonodulaire.

L'évolution peut se faire vers l'hypothyroïdie mais elle n'est pas systématique. Après plusieurs années, on observe volontiers une diminution de la taille du goitre qui traduit la destruction de la glande thyroïde par le processus auto-immun et fibrosant. Cette évolution possible vers l'atrophie rend difficile la distinction nosologique avec le myxœdème primitif, ou thyroïdite atrophique : entité séparée ou évolution à bas bruit d'une thyroïdite de Hashimoto à petit goitre vers l'atrophie ?

La multiplication des travées fibreuses peut conduire à un goitre très irrégulier, voire

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

pseudonodulaire. On peut également voir se former d'authentiques nodules, qu'il faut alors considérer, pour la prise en charge, comme des nodules à part entière.

Enfin, rarement (moins de 5 % des thyroïdites de Hashimoto), on peut voir se développer un lymphome thyroïdien.

L'anatomopathologie retrouve à des degrés variables une infiltration lymphocytaire polymorphe avec des centres germinatifs, quelques plasmocytes, une destruction de l'architecture folliculaire et des travées fibreuses. Les thyrocytes prennent parfois un aspect particulier : la cellule de Hürthle, au cytoplasme éosinophile dû à la présence de nombreuses mitochondries ; il s'agit de la métaplasie oxyphile. Lorsque la population lymphocytaire devient monomorphe, *a fortiori* lorsqu'elle devient monoclonale, on doit craindre l'apparition d'un lymphome thyroïdien.

La physiopathologie de la thyroïdite de Hashimoto reste méconnue. On connaît les antigènes majeurs des maladies thyroïdiennes auto-immunes ainsi que les anticorps qui leur sont associés : thyroglobuline, thyroperoxydase (TPO), récepteur de la TSH. Le rôle antigénique du symporteur sodium/iodure n'est à ce jour pas clairement démontré, mais le mécanisme initial d'auto-immunisation contre ces antigènes reste obscur.

La notion de prédisposition génétique, si bien documentée dans le cas du diabète de type 1, est ici moins claire. L'association de la thyroïdite de Hashimoto avec certains groupes du système HLA existe, en particulier avec les groupes DR4, DR5 et DR3, mais cette association est beaucoup moins forte que pour le diabète, les risques relatifs atteignant 4 au plus. Si les anticorps anti-TPO sont capables *in vitro* de médier une destruction des thyrocytes, leur rôle directement pathogène, *in vivo*, est très improbable. Le rôle des anticorps bloquant le récepteur de la TSH, pour séduisant qu'il puisse apparaître, reste marginal.

On considère actuellement que la destruction des thyrocytes relève de l'immunité cellulaire, plus que de l'immunité humorale qui ne serait qu'un stigmate d'auto-immunité. Le mode de destruction exact du thyrocyte par les lymphocytes tueurs est encore incertain. Des études récentes ont proposé une mort par apoptose plutôt que par nécrose.

Le traitement est limité à la substitution hormonale lorsqu'il existe une hypothyroïdie. La difficulté majeure est de décider à quel moment l'on doit traiter. Tant que l'euthyroïdie est conservée, on peut discuter la simple surveillance, avec le risque de perdre de vue les patients et de laisser s'installer une grande hypothyroïdie. En revanche, lorsque à la présence d'anticorps antithyroïdiens, on associe une discrète élévation de la TSH, l'évolution vers l'hypothyroïdie devient tellement probable, de l'ordre de 5 % par an, qu'il est raisonnable de débuter une substitution hormonale dont on devra adapter la posologie au gré de l'évolution destructrice de la maladie.

La bénignité de cette pathologie ne justifie aucunement l'utilisation de traitement immunosuppresseur.

B Thyroïdite du post-partum

Il s'agit d'une entité décrite relativement récemment. Elle est caractéristique par sa survenue dans les suites d'un accouchement. Typiquement, elle évolue en trois phases : hyperthyroïdie dans les 2 à 3 mois qui suivent l'accouchement, hypothyroïdie dans les trois à six mois, et récupération d'une fonction thyroïdienne normale.

La symptomatologie de ces différentes phases ne se distingue pas des autres causes d'hyper ou d'hypothyroïdie. Fréquemment la phase d'hyperthyroïdie est passée inaperçue, car limitée à une irritabilité, une fatigabilité, attribuées, à tort, à la période de changements induits par la naissance. C'est donc souvent à la phase d'hypothyroïdie que l'on fera

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

le diagnostic. On trouve alors en association aux signes d'hypothyroïdie un petit goitre diffus, élastique, indolore. Il n'y a pas de signe oculaire.

La biologie est dominée par le tableau d'hypothyroïdie périphérique. Il n'y a pas de syndrome inflammatoire ; on trouve volontiers des anticorps antithyroïdiens (anticorps anti-TPO, antithyroglobuline). La thyroglobuline est volontiers élevée à la phase d'hyperthyroïdie (diagnostic différentiel avec la thyrotoxicose factice).

L'échographie montre un petit goitre globalement hypoéchogène, parfois plus hétérogène.

La scintigraphie est blanche à la phase d'hyperthyroïdie, la captation réapparaît au cours de la phase d'hypothyroïdie et de retour à l'euthyroïdie.

L'évolution est marquée par le retour à l'euthyroïdie en quelques mois, mais on peut également voir s'installer une hypothyroïdie définitive. Typiquement, la maladie rechute à chaque grossesse et l'on voit parfois se développer un goitre de plus en plus volumineux qui ne régresse pas totalement malgré le retour éventuel à l'euthyroïdie.

En anatomopathologie, on trouve une infiltration lymphocytaire du même type que celle décrite dans la thyroïdite d'Hashimoto ; à la phase d'hyperthyroïdie, on trouve en outre des signes de nécrose de l'épithélium thyroïdien avec rupture folliculaire. Il n'y a en revanche que peu de fibrose, et pas de métaplasie oxyphile comme on l'a décrit dans la thyroïdite de Hashimoto.

Les limites entre la thyroïdite du post-partum et la thyroïdite de Hashimoto sont en réalité très floues. L'anatomopathologie est semblable, on trouve le même type d'anticorps ; on retrouve le même terrain prédisposant (groupes HLA-DR4 et DR5), l'évolution peut se faire vers l'hypothyroïdie dans les deux cas, enfin, la survenue d'une thyroïdite du post-partum est particulièrement fréquente chez les femmes qui ont, avant la grossesse ou en début de grossesse, des anticorps antithyroïdiens. On peut donc voir dans la thyroïdite du post-partum une poussée de thyroïdite de Hashimoto favorisée par le rebond immunitaire du post-partum.

Le traitement est le plus souvent l'abstention à la phase d'hyperthyroïdie, qui est de courte durée. On peut parfois prescrire un sédatif, ou des bêtabloquants. En aucun cas, les antithyroïdiens de synthèse ne sont indiqués.

A la phase d'hypothyroïdie, l'abstention est de rigueur si l'hypothyroïdie n'est pas profonde. Dans le cas inverse, on prescrit une substitution par hormones thyroïdiennes. La nécessité de ce traitement doit alors être réévaluée entre six mois et un an plus tard, puisqu'une guérison spontanée peut survenir.

C Thyroïdite silencieuse, ou thyroïdite subaiguë indolore

Il s'agit d'une thyroïdite évoluant sur le même mode que la thyroïdite du post-partum, mais en dehors de tout contexte gravidique, avec la succession d'une phase d'hyperthyroïdie et d'une phase d'hypothyroïdie. Contrairement à la thyroïdite subaiguë de De Quervain, il n'y a pas de contexte infectieux viral. De la même façon que pour la thyroïdite du post-partum, on trouve volontiers des anticorps anti-TPO ou antithyroglobuline. L'anatomopathologie révèle, là encore, des signes de nécrose des thyrocytes, et un infiltrat lymphocytaire.

Il s'agit vraisemblablement également d'une présentation atypique de la thyroïdite de Hashimoto. L'attitude thérapeutique est la même que pour la thyroïdite du post-partum : abstention, ou bêtabloquants à la phase d'hyperthyroïdie, et abstention ou substitution temporaire à la phase d'hypotyroïdie.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

D Myxœdème primitif ou thyroïdite atrophique

La clinique est celle d'une hypothyroïdie primaire sans goitre tant à la palpation du cou qu'à l'échographie. L'exploration isotopique ne retrouve pas de tissu thyroïdien fixant le traceur. La présence d'anticorps antithyroïdiens permet de rattacher cette hypothyroïdie à une thyroïdite auto-immune, mais elle est inconstante. La pathogénie en est mal connue. Certains y voient l'évolution vers la destruction thyroïdienne d'une thyroïdite de Hashimoto. D'autres ont invoqué la plus grande fréquence d'anticorps bloquant le récepteur de la TSH, et on serait alors tenté de faire du myxœdème primitif une maladie proche de la maladie de Basedow.

L'anatomopathologie révèle un tissu fibreux, et une quasi-absence de cellules thyroïdiennes identifiables. Le traitement est limité à la substitution hormonale.

E Thyroïdite subaiguë

Elle est encore appelée thyroïdite de De Quervain ou thyroïdite granulomateuse. La clinique est le plus souvent dominée par les signes locaux. Au décours d'une infection virale des voies aériennes supérieures, le patient ressent une douleur cervicale antérieure avec parfois des irradiations vers les oreilles. Il peut y avoir une petite altération de l'état général, avec une fébricule. La palpation du cou retrouve un goitre, qui prend toute sa valeur lorsqu'il n'était pas présent auparavant, ferme, très sensible, parfois tellement douloureux que la palpation est impossible. On peut trouver des adénopathies.

Une présentation atypique est représentée par la forme localisée à une zone nodulaire, parfois à un lobe entier avec une évolution ultérieure vers la diffusion au lobe controlatéral. Dans certains cas, les signes inflammatoires locaux sont très importants, ou le caractère dur du goitre en impose pour un carcinome anaplasique et inflammatoire.

Les signes d'hyperthyroïdie sont le plus souvent frustes, rarement au premier plan.

La biologie trouve un syndrome inflammatoire, avec une VS pouvant atteindre 100 mm à la première heure, une polynucléose. On trouve une hyperthyroïdie biologique, rarement sévère. La thyroglobuline sérique est élevée.

La scintigraphie thyroïdienne montre une absence totale de captation du traceur, ou, dans les formes localisées, une zone « froide » en regard de la zone douloureuse.

Il s'agit donc d'une hyperthyroïdie à scintigraphie blanche, à thyroglobuline élevée, ce qui la différencie, avec le caractère inflammatoire, de la thyrotoxicose factice.

L'évolution se fait en trois phases : hyperthyroïdie, puis hypothyroïdie, puis retour à l'euthyroïdie. Cette évolution spontanée est raccourcie par le traitement. Les rechutes à l'arrêt ou lors de la diminution du traitement ne sont pas rares. En revanche, les récidives à distance de la guérison sont exceptionnelles. De même, l'évolution vers l'hypothyroïdie est tout à fait exceptionnelle.

L'anatomopathologie associe à une infiltration de l'épithélium thyroïdien par des leucocytes des signes de nécrose des thyrocytes. On observe des granulomes lymphomonocytaires qui désorganisent les structures folliculaires. La population cellulaire des granulomes comprend, de la périphérie vers le centre, des monocytes et macrophages, puis des thyréocytes et des macrophages, puis des cellules géantes, multinucléées, dont l'origine macrophagique ou dendritique est proposée. Cette organisation en granulome gigantocellulaire est à rapprocher des lésions observées tant au cours de la tuberculose qu'au cours de la sarcoïdose.

Le traitement repose sur la prescription d'anti-inflammatoires. L'aspirine est généralement efficace, ainsi que les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les corticostéroïdes, de

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

0,5 à 1 mg/kg/j, sont réservés aux formes très inflammatoires et très algiques, ou aux échecs des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le traitement est maintenu de 4 à 6 semaines en moyenne, avec une décroissance progressive sur plusieurs mois.

Lorsque l'hyperthyroïdie est sévère ou mal supportée, un traitement par bêtabloquants permet généralement de contrôler la symptomatologie. Le traitement de l'hypothyroïdie est rarement nécessaire. Les antithyroïdiens sont inefficaces.

La réapparition d'une fixation normale en scintigraphie signe la guérison.

F Thyroïdite aiguë

La thyroïdite aiguë est devenue exceptionnelle et représente une entité historique, ou bien elle concerne le sujet immunodéprimé.

Elle se présente sous la forme d'un tableau de sepsis, avec fièvre, altération de l'état général et frissons. A ce tableau général, s'ajoutent une douleur cervicale antérieure, irradiant parfois vers les oreilles, une dysphagie, une dysphonie, voire une dyspnée. La palpation retrouve une thyroïde augmentée de volume, douloureuse, et si l'abcès est collecté, fluctuente.

Le diagnostic différentiel est parfois difficile, dans des formes moins sévères, avec la thyroïdite subaiguë ou une hémorragie intrathyroïdienne.

L'anatomopathologie montre des signes de nécrose associée à une suppuration.

Le traitement repose sur les antibiotiques, et parfois sur le drainage chirurgical.

On peut rapprocher de ce groupe de thyroïdite les exceptionnelles thyroïdites parasitaires et la thyroïdite tuberculeuse. Toutefois, le tableau est en général beaucoup moins marqué, et l'évolution est volontiers plus insidieuse. L'anatomopathologie peut alors montrer des signes spécifiques de l'agent causal.

G Thyroïdite de Riedel

Elle est également appelée thyroïdite fibreuse. Elle concerne l'adulte d'âge moyen, plus fréquemment une femme. La forme la plus fréquente est dominée par des signes compressifs, qu'il s'agisse de dysphonie, dysphagie, dyspnée ou toux rebelle. Elle se présente plus rarement sous la forme d'un nodule isolé, ou d'un goitre diffus asymptomatique.

La palpation du cou retrouve une thyroïde indurée, pierreuse, parfois une extension extrathyroïdienne, prenant une consistance ligneuse. Généralement, la palpation est indolore, mais une sensibilité est possible. L'ensemble de l'examen en impose généralement pour un carcinome thyroïdien, mais il n'y a généralement pas d'adénopathie. Le goitre n'est pas vasculaire. Le patient est euthyroïdien, sauf dans les formes très évoluées, où une hypothyroïdie est possible.

L'association à la fibrose rétropéritonéale est possible, et doit être recherchée.

L'évolution est variable : stabilisation en l'état en quelques années, ou extension majeure aux structures extrathyroïdiennes, avec complications respiratoires, vocales, digestives... Une fibrose orbitaire ou rétropéritonéale peut apparaître de façon décalée dans le temps.

La biologie est de peu de secours, puisque l'euthyroïdie est la règle et qu'il n'existe habituellement pas ou peu de stigmates d'inflammation.

En échographie, l'aspect est très hypoéchogène. La scintigraphie montre une captation hétérogène. C'est le scanner qui montrera le mieux l'extension extrathyroïdienne éventuelle, et précisera le caractère hypodense du goitre.

L'anatomopathologie trouve un processus fibrosant et destructeur. Les structures follicu-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

laires sont désorganisées. Associée à la fibrose extensive, dépassant les limites de la glande et étendue aux structures cervicales ou thoraciques avoisinantes, on décrit une atteinte veineuse intrathyroïdienne, la phlébite occlusive de Meyer. On trouve également parfois des granulomes inflammatoires et des zones de nécrose au sein du tissu thyroïdien non encore fibrosé.

Le traitement est décevant. Les corticoïdes n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Ils doivent vraisemblablement être réservés aux formes extensives.

Dans les formes avec complications compressives, la chirurgie est proposée, mais elle est généralement difficile, incomplète, et parfois délabrante.

H Thyroïdites iatrogènes

Sous le terme de thyroïdites iatrogènes on regroupe un ensemble de thyroïdites de présentation et d'étiologie variables.

Parmi celles-ci, la thyroïdite radique, secondaire à l'administration d'iode 131 à visée thérapeutique, constitue uniquement une complication nécrotico-inflammatoire du traitement.

Plus intéressantes sont les thyroïdites apparaissant au cours ou au décours d'un traitement immunomodulateur par cytokines, dans le cadre du traitement d'un cancer, ou d'une hépatite virale chronique par exemple. Des thyroïdites ont pu être décrites chez les patients traités par interféron α, par interleukine-2, par interféron β, ou par cellules LAK *(lymphokine activated killer)*.

Il semble que dans nombre de cas, on observe comme dans la thyroïdite subaiguë ou dans la thyroïdite du post-partum une évolution biphasique, avec une phase d'hyperthyroïdie suivie d'une phase d'hypothyroïdie et une récupération ultérieure d'une fonction thyroïdienne normale. Cependant, certains patients ne connaissent qu'une phase d'hypothyroïdie, soit que la phase d'hyperthyroïdie a été trop limitée dans le temps et dans son expression clinique pour être diagnostiquée, soit qu'elle n'a réellement pas existé.

Enfin, il existe des cas, plus rares, où seule une phase d'hyperthyroïdie est observée.

La fréquence des thyroïdites au cours des traitements par interféron α varie, selon les séries, de moins de 5% à plus de 30% des patients. Nombre de patients ont en fait déjà des anticorps antithyroïdiens, témoins d'une auto-immunité préexistante, avant la mise en œuvre du traitement. Il s'agit dans ces cas essentiellement d'une exacerbation d'une maladie latente. Il n'en demeure pas moins qu'on voit apparaître ces anticorps chez environ 15% des patients initialement séronégatifs. On pense, dans ce cas, qu'il s'agit de patients prédisposés à l'apparition de ce type de maladie auto-immune, mais qui sans la stimulation du système immunitaire induite par l'interféron α seraient probablement restés indemnes de toute pathologie thyroïdienne auto-immune.

L'anatomopathologie a été rarement décrite, mais on peut rapprocher ces thyroïdites des thyroïdites silencieuses ou du post-partum. La physiopathologie implique, outre l'effet stimulant sur le système immunitaire, les effets sur le thyrocyte lui-même des cytokines administrées ou des cytokines dont la sécrétion est modifiée par le traitement administré. En effet, on sait que l'interféron γ, l'interleukine-1, le TNFα exercent un effet inhibiteur sur la sécrétion d'hormones thyroïdiennes par le thyrocyte.

On doit rapprocher de ces thyroïdites induites les cas de maladie de Basedow apparaissant au cours des traitements par interféron α. Dans ce cas, on observe, comme dans la phase initiale de la thyroïdite induite, une hyperthyroïdie mais elle n'est pas due à une nécrose de l'épithélium. L'hyperthyroïdie relève, comme dans la maladie de Basedow spontanée, de la stimulation du thyrocyte par des anticorps dirigés contre le récepteur

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

de la TSH. On observe également des signes oculaires, qui sont absents au cours de la thyroïdite induite.

II Maladie de Basedow

La maladie de Basedow, encore appelée maladie de Graves dans la littérature anglo-saxone, est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie. Elle concerne le plus souvent une femme jeune, et est environ 10 fois moins fréquente chez l'homme que chez la femme. La prévalence de la maladie est d'environ 1 % de la population générale.

La clinique comporte des signes d'hyperthyroïdie : tachycardie, amaigrissement contrastant avec une relative polyphagie, fonte musculaire, accélération du transit intestinal, nervosité, tremblement des extrémités... auxquels s'ajoutent les signes spécifiques à la maladie de Basedow : ophtalmopathie et plus rarement myxœdème prétibial et acropachie basedowienne.

Il existe généralement un goitre, mais la thyroïde est parfois de taille strictement normale. Ce goitre est diffus, souple, éventuellement soufflant voire le siège d'un thrill, témoignant de l'hypervascularisation de la glande.

L'hyperthyroïdie peut s'exprimer sous la forme de complications cardiaques (trouble du rythme, insuffisance cardiaque, insuffisance coronarienne), de troubles psychiatriques, de grande altération de l'état général (chez le vieillard en particulier), d'atteinte neuromusculaire comme la pseudoparalysie périodique hypokaliémique, d'une gynécomastie chez l'homme, ou d'atteinte métabolique comme une hypercalcémie. Ces manifestations ne sont pas propres à la maladie de Basedow. En revanche, certaines manifestations constituent soit une composante de la maladie de Basedow, soit une association spécifique à cette cause d'hyperthyroïdie.

A Manifestations extrathyroïdiennes de la maladie de Basedow

1 Signes oculaires

Ils vont de la simple rétraction palpébrale, à l'exophtalmie maligne.

La rétraction palpébrale peut s'intégrer aussi bien dans les signes d'hyperadrénergie (présents dans n'importe quelle forme d'hyperthyroïdie) que dans l'ophtalmopathie vraie. Dans ce dernier cas, elle est souvent associée à l'asynergie oculopalpébrale. On note souvent un œdème des paupières. La protrusion oculaire peut être augmentée : c'est l'exophtalmie, avec le risque de malocclusion palpébrale et de lésions cornéennes secondaires. Cette exophtalmie résulte de deux phénomènes : une infiltration et une hypertrophie du tissu adipeux orbitaire, avec dépôts de glycosaminoglycanes, et une infiltration des muscles oculomoteurs. Ces muscles sont le siège d'une part d'un dépôt de glycosaminoglycanes, d'autre part d'une infiltration lymphoïde. Passée la phase inflammatoire, les muscles sont le siège d'une fibrose responsable de rétractions. La conjonctive est volontiers inflammatoire, ainsi que la cornée, siège d'un chémosis. Enfin, il arrive que le nerf optique lui-même souffre, par compression au pôle postérieur de l'orbite par les muscles hypertrophiés. L'atteinte de la cornée et/ou du nerf optique s'intègrent dans l'ophtalmopathie maligne avec un risque majeur de cécité par atteinte ischémique du nerf optique, ou perforation cornéenne, voire fonte purulente de l'œil. Les formes les plus graves résultent souvent de la conjonction des phénomènes inflammatoires vrais et de phénomènes de compression et de congestion vasculaire dans l'orbite.

La symptomatologie peut donc aller de la simple irritation conjonctivale à la baisse

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

d'acuité visuelle, ou à la diplopie lorsque les muscles oculomoteurs sont atteints. L'atteinte est typiquement bilatérale, mais elle peut être strictement unilatérale, ou très asymétrique. Enfin, l'ophtalmopathie basedowienne peut être observée chez des patients atteints de thyroïdite de Hashimoto.

2 Myxœdème prétibial

Il est beaucoup plus rare et toujours associé à une ophtalmopathie basedowienne. Il s'agit d'une infiltration de la face antérieure de la jambe. Dans sa forme la plus limitée, il s'agit uniquement d'un épaississement de la peau et du tissu sous-cutané, avec dilatation des pores desquels saillent des poils épais (aspect de peau de cochon). On peut noter un aspect légèrement inflammatoire, chaud et rosé. Dans sa forme la plus sévère, très rare, l'infiltration devient majeure réalisant un aspect d'œdème dur éléphantiasique très invalidant.

Cette infiltration correspond à un dépôt de glycosaminoglycanes, comme dans l'ophtalmopathie basedowienne. Une infiltration lymphoïde a été décrite, beaucoup plus modeste et semble-t-il uniquement dans les stades initiaux de la maladie.

3 Acropachie

Elle est exceptionnelle, toujours associée à une ophtalmopathie et un myxœdème prétibial. Les doigts sont déformés en baguette de tambour et les ongles s'arrondissent, c'est l'aspect de l'hippocratisme digital. Les orteils sont également concernés. Parfois on note une périostite de l'extrêmité inférieure du radius.

B Associations propres à la maladie de Basedow

Une atteinte hépatique peut témoigner soit de la sévérité de l'hyperthyroïdie, soit témoigner d'une authentique hépatite auto-immune associée. Parfois, elle traduira une intolérance au traitement antithyroïdien (hépatite toxique ou immunoallergique).

L'atteinte musculaire peut être la conséquence de l'hyperthyroïdie (signe du tabouret) mais il s'agit parfois d'une myasthénie.

L'atteinte hématologique peut comporter une anémie de Biermer résultant de l'association à une gastrite atrophique. Un purpura thrombopénique idiopathique peut également être associé à la maladie de Basedow.

Peuvent également s'associer à la maladie de Basedow, comme à la thyroïdite de Hashimoto, un diabète de type 1, un vitiligo, une polyarthrite rhumatoïde.

C Evolution

L'évolution spontanée est rarement observée car la gravité potentielle de l'hyperthyroïdie conduit la plupart du temps à un traitement. Toutefois, dans certaines formes très modérées, on a pu observer une évolution spontanée vers l'hypothyroïdie, avec parfois atrophie du corps thyroïde. De la même façon, il n'est pas rare qu'après avoir observé une rémission après traitement prolongé par antithyroïdiens, l'évolution spontanée se fasse vers l'hypothyroïdie.

Les manifestations extrathyroïdiennes, ophtalmopathie, myxœdème prétibial et acropachie, apparaissent généralement de façon contemporaine de l'hyperthyroïdie, et l'évolution favorable de l'hyperthyroïdie va généralement de pair avec celle de ces manifestations. Toutefois, l'évolution peut être totalement dissociée. On peut ainsi voir une hyperthyroïdie très modeste accompagnée d'une forme sévère d'ophtalmopatie évo-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

luant pour son propre compte. L'ophtalmopathie peut survenir indépendamment de toute hyperthyroïdie, et le diagnostic en est alors très difficile, surtout lorsqu'elle est unilatérale.

D Examens complémentaires

L'association de l'hyperthyroïdie et des signes oculaires suffit la plupart du temps à faire évoquer le diagnostic. Toutefois, les signes oculaires peuvent manquer et les examens paracliniques sont alors utiles.

L'hyperthyroïdie n'est pas différente biologiquement des autres causes d'hyperthyroïdie : TSH effondrée et T4 et T3 libres augmentées, parfois seule la T3 libre est augmentée.

La preuve de l'auto-immunité est apportée par la présence d'anticorps antithyroïdiens : anticorps anti-TPO, anti-TG et anticorps anti-récepteur de la TSH.

L'échographie thyroïdienne montre un goitre diffus, à tendance hypoéchogène, hétérogène.

La scintigraphie au technétium, ou à l'iode radioactif, montre un captage diffus homogène. La courbe de fixation, lorsqu'elle est faite, montre une augmentation du captage et de l'organification du traceur.

Pour l'ophtalmopathie, lorsque le diagnostic de maladie de Basedow est incertain, la tomodensitométrie ou l'IRM des orbites permettent d'objectiver, outre la protrusion oculaire, l'infiltration des muscles oculomoteurs.

E Anatomopathologie

L'étude des pièces de thyroïdectomie de maladie de Basedow révèle une hyperplasie de l'épithélium thyroïdien, avec de nets signes de prolifération des thyrocytes. Les cellules folliculaires sont hautes, et la lumière des follicules est petite, avec une colloïde rare, témoignant de l'hyperactivité. Des structures pseudopapillaires peuvent être observées, se projetant dans la lumière folliculaire. On trouve entre les follicules des lymphocytes T et B. Il existe une vasodilatation. La glande est hyperémiée. En immunohistochimie, on a pu montrer que les lymphocytes T comprenaient aussi bien des lymphocytes *helper* (majoritaires) que des lymphocytes supresseurs cytotoxiques. Il a pu être montré également une expression anormale par les cellules thyroïdiennes des antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité. On a fait de cette expression un élément primordial du déclenchement de l'auto-immunité thyroïdienne. On sait maintenant qu'il s'agit d'un phénomène secondaire, éventuellement impliqué dans la perpétuation de la maladie mais pas dans son déclenchement.

F Physiopathologie

La physiopathologie de la maladie de Basedow est mal connue et cette méconnaissance résulte largement de l'absence jusqu'à ces dernières années de modèle animal convaincant. Il existe une prédispositon génétique. La plus grande fréquence des groupes HLA-B8 et DR3 a été notée, mais on n'a pu trouver d'association aussi forte avec le système HLA que pour le diabète. Toutefois, un sous-groupe, le groupe DW24 ou DRB30101, semble donner un risque relatif plus important de 8 à l'état hétérozygote et 17 à l'état homozygote.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Si les facteurs de prédisposition à la maladie de Basedow sont encore mal cernés, et si les stades initiaux de l'auto-immunisation contre la cellule thyroïdienne sont largement méconnus, le mécanisme d'apparition de l'hyperstimulation de la thyroïde et de l'hyperthyroïdie paraît clair. Parmi les anticorps antithyroïdiens présents au cours de la maladie de Basedow, on trouve des anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH capables de stimuler ce récepteur et donc d'activer, en l'absence de TSH, la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes.

Les mécanismes d'apparition et d'évolution de l'ophtalmopathie basedowienne sont encore plus obscurs. On privilégie l'hypothèse d'une auto-immunité croisée entre un ou des antigènes thyroïdiens et un ou des antigènes de l'orbite, et en particulier des muscles oculomoteurs. Le récepteur de la TSH est un antigène candidat. Certaines équipes ont montré la présence de son ARN dans les cellules des tissus orbitaires. La démonstration de la présence de la protéine elle-même n'est pas faite.

G Traitement

Au cours de la maladie de Basedow, le traitement est palliatif, il vise à restaurer et maintenir l'euthyroïdie d'une part, et à limiter les manifestations extrathyroïdiennes, d'autre part. Il n'y a en effet pas à ce jour de thérapeutique spécifique de la maladie auto-immune elle-même. Outre les mesures purement symptomatiques, sédatifs, bêtabloquants..., le traitement fait appel aux antithyroïdiens de synthèse : carbimazole et son métabolite le méthimazole, propylthiouracyl, moins utilisé. Ces drogues bloquent l'action de la thyroperoxydase et donc l'iodation de la thyroglobuline indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Le traitement doit être prolongé, de 12 à 18 mois. Après la phase d'induction du traitement, la posologie est réduite et l'on tente de maintenir l'euthyroïdie avec une petite dose. Le maintien de l'euthyroïdie est facilité par une substitution en hormones thyroïdiennes. A l'arrêt du traitement, il existe un risque de rechute de l'ordre de 30 à 40 %. Il n'a pas été identifié à ce jour de critère formel de risque de rechute ou de guérison. On a discuté un effet immunosuppresseur propre des antithyroïdiens, ce qui a justifié le recours à de fortes doses pour favoriser l'induction d'une rémission voire d'une guérison de la maladie. Cet effet immunosuppresseur n'a pas été prouvé, et les protocoles associant de fortes doses de méthimazole ou carbimazole en traitement prolongé à une substitution en hormones thyroïdiennes afin de ne pas plonger le patient en hypothyroïdie n'ont pas fait la preuve de leur supériorité sur les traitements classiques.

Lorsque survient une rechute après un traitement prolongé par les antithyroïdiens, on propose un traitement radical : thyroïdectomie de réduction ou destruction partielle de la tyroïde par l'iode radioactif. Là encore, il ne s'agit que d'un traitement palliatif, visant à éviter la réapparition de l'hyperthyroïdie, sans modifier le cours évolutif de la maladie auto-immune.

Pour certaines équipes, ce traitement radical est préférable au traitement médical prolongé, compte tenu de la fréquence des rechutes.

L'ophtalmopathie basedowienne ne nécessite pas de traitement spécifique lorsqu'elle est modérée. Dans les formes plus sévères on a recours à la corticothérapie. Diverses thérapeutiques ont pu être utilisées dans les formes très évolutives, menaçant le pronostic visuel : plasmaphérèses, bolus de corticoïdes, immunoglobulines polyvalentes... La place réelle de ces diverses thérapeutiques reste mal définie.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

III Physiopathologie des maladies thyroïdiennes auto-immunes

A Notion de maladie thyroïdienne auto-immune

La reconnaissance de la nature auto-immune de la thyroïdite de Hashimoto et de la maladie de Basedow repose sur la présence d'anticorps antithyroïdiens et, pour la maladie de Basedow, sur le rôle pathogène de ceux-ci. L'histologie, qui montre une infiltration de la thyroïde par les lymphocytes, est un élément supplémentaire. La notion de terrain prédisposant est une donnée commune aux maladies auto-immunes et est illustrée par les associations chez un même patient à d'autres maladies auto-immunes : vitiligo, polyarthrite chronique évolutive, anémie de Biermer par gastrite atrophique, syndrome de Gougerot-Sjögren... Parmi ces associations, l'atteinte des autres glandes endocrines est particulière et selon que le syndrome associe : diabète de type 1, insuffisance surrénale par rétraction surrénalienne auto-immune, insuffisance ovarienne auto-immune, hypoparathyroïdie, candidose cutanéomuqueuse, on parle de polyendocrinopathie de type I (hypoparathyroïdie, candidose, insuffisance surrénalienne), de type II (pas d'hypoparathyroïdie, pas de candidose) ou de type III (pas d'insuffisance surrénalienne). Enfin, la démonstration de la nature auto-immune des maladies thyroïdiennes auto-immunes est apportée par l'observation ou la production de modèles expérimentaux animaux.

B Génétique des maladies thyroïdiennes auto-immunes

On l'a vu, les associations entre les différentes maladies thyroïdiennes auto-immunes et le système HLA sont généralement faibles, par comparaison avec les associations décrites pour le diabète de type 1.

La recherche d'un locus spécifiquement associé à la maladie de Basedow ou à la thyroïdite de Hashimoto, à l'aide de marqueurs polymorphiques dispersés dans tout le génome, est à ce jour restée vaine, mais l'étude de tout le génome n'est pas terminée. Toutefois, la pénétrance et l'expression variable de la maladie de Basedow au sein d'une même famille, éventuellement l'association dans cette famille de cas de thyroïdite de Hashimoto, rend ce type de recherche très difficile. Plusieurs loci ont été localisés, mais associés chacun à un risque relatif très modeste. Il est vraisemblable que l'hérédité des maladies thyroïdiennes ne soit qu'une hérédité de prédisposition, que cette prédisposition soit polygénique et doive se combiner à des facteurs environnementaux pour qu'émerge la maladie. Il est en effet possible que la prédisposition aux maladies thyroïdiennes auto-immunes associée aux groupes HLA reflète essentiellement une prédisposition aux maladies auto-immunes en général, et que l'orientation de cette auto-immunité en direction de la cellule thyroïdienne fait intervenir d'autres facteurs de prédisposition. L'implication du récepteur de la TSH parmi les antigènes thyroïdiens a conduit à rechercher des variants de ce récepteur éventuellement associés à la maladie de Basedow, sans succès. De façon intéressante, la manipulation de la réponse immunitaire chez des patients atteints de sclérose en plaques à l'aide d'anticorps monoclonaux a provoqué l'apparition de maladie de Basedow chez environ 35 % d'entre eux. Le type de manipulation utilisée consistait, grossièrement, à dépléter les lymphocytes T au profit des lymphocytes B et donc à favoriser l'immunité humorale. L'utilisation de cet anticorps monoclonal au cours d'autres maladies (polyarthrite rhumatoïde, hémopathies) n'a pas été accompagnée de l'apparition de maladie de Basedow. On voit avec cet exemple que, sur un même terrain, la modulation de la réponse immune conduit tantôt à une pathologie donnée (SEP), tantôt à une autre (thyroïdite). On voit également que le même type de modulation de la réponse immune sur des terrains différents n'a pas le même effet (absence ou présence d'une thyroïdite). La prédisposition aux maladies thyroïdiennes auto-immunes regroupe probablement une prédisposition

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

non spécifique aux maladies auto-immunes, une capacité à présenter les antigènes thyroïdiens au système immunitaire, et une modulation particulière de la réponse immunitaire vers l'immunité cellulaire ou l'immunité humorale.

C Fréquence et signification des anticorps antithyroïdiens

On l'a vu, le diagnostic de thyroïdite auto-immune est fréquemment étayé par la présence d'anticorps antithyroïdiens, anticorps anti-TPO, anti-TG.

Si des titres élevés d'anticorps antithyroïdiens sont incontestablement le signe d'une maladie thyroïdienne auto-immune, il n'en est pas de même pour des titres plus modestes. En effet, de 10 à 15 % de la population dite normale a des anticorps anti-TPO ou anti-TG. Cette proportion s'accroît avec l'âge (33 % de sujets entre 70 et 85 ans ont des anticorps anti-TPO). La signification de ces anticorps présents à faible titre n'est pas connue. S'agit-il d'une auto-immunité naturelle ou bien d'une authentique maladie thyroïdienne auto-immune évoluant à bas bruit ? Chez environ 10 % des sujets ayant de tels anticorps à un moment donné de leur vie, ces anticorps vont spontanément disparaître. Le rôle pathogène des anticorps anti-TPO ou anti-TG n'est absolument pas démontré *in vivo*. *In vitro*, on a pu montrer que ces anticorps médient une cytotoxicité dépendante du complément, ou une cytotoxicité cellulaire médiée par les anticorps (ADCC). Mais chez les patientes atteintes de thyroïdite, le passage transplacentaire de ces anticorps n'affecte absolument pas le développement ni le bon fonctionnement de la thyroïde fœtale. Ces anticorps paraissent donc être essentiellement des marqueurs d'auto-immunité, plus que des effecteurs de la destruction thyroïdienne.

Les anticorps anti-récepteur de la TSH sont typiquement les marqueurs de la maladie de Basedow. Leur présence est exceptionnelle chez des sujets normaux, et dans ce cas le titre est très faible, à la limite supérieure de la normale. Leur rôle pathogène est démontré *in vitro* et *in vivo* par l'induction d'hyperthyroïdies et de goitres fœtaux par passage transplacentaire. Cette situation, la grossesse, est l'une des rares situations cliniques où la recherche de ces anticorps est indispensable à la surveillance d'une maladie de Basedow, en raison de ce risque de fœtopathie. Il existe également un risque d'hypothyroïdie néonatale transitoire, lorsque les anticorps bloquant le récepteur sont prédominants dans le sang du nouveau-né. En revanche, l'intérêt en pratique courante du dosage de ces anticorps n'est pas démontré. Un titre élevé à la fin du traitement prolongé par antithyroïdiens d'une maladie de Basedow fait craindre une rechute, mais un titre faible, voire l'absence de ces anticorps, ne met pas à l'abri de la récidive.

De nouveaux dosages, plus sensibles, sont en cours d'évaluation en clinique.

D Modèles expérimentaux d'auto-immunité thyroïdienne

Des thyroïdites spontanées ont pu être décrites dans différentes espèces animales : le rat BB/W, la souris NOD *(non obese diabetic)*, bien que pour cette dernière la fréquence réelle de la thyroïdite soit discutée. Le modèle spontané le plus exemplaire est constitué par le poulet obèse, qui développe une thyroïdite évoluant jusqu'à l'hypothyroïdie.

Des modèles expérimentaux de thyroïdite se rapprochant plus ou moins de la thyroïdite de Hashimoto ont été développés, fondés sur une immunisation contre les différents antigènes thyroïdiens, parfois sur des expériences de transfert de lymphocytes provenant de souris immunisées. Ainsi, une thyroïdite induite par la TG ou par la TPO a permis d'étudier les mécanismes de la destruction des thyrocytes. Cette destruction repose essentiellement sur une cytotoxicité médiée par les lymphocytes, et l'apparition d'anticorps apparaît accessoire.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

L'immunisation contre le récepteur de la TSH a permis de décrire une thyroïdite avec plusieurs souches de souris, mais, de façon récurrente, on déplorait l'absence de modèle animal de maladie de Basedow. Ce n'est que récemment qu'une hyperthyroïdie a pu être induite chez la souris par l'immunisation contre le récepteur de la TSH, avec production d'anticorps thyréostimulants, infiltration lymphoïde de la thyroïde, prolifération des cellules folliculaires, et surtout présence d'anomalies des muscles oculaires, rappelant les manifestations d'ophtalmopathie basedowienne.

Il n'y a pas à ce jour de modèle de thyroïdite expérimentale induite par immunisation contre le symporteur sodium/iodure.

E Effets de l'iode

De façon intéressante, aussi bien chez le rat que chez le poulet obèse, un rôle des apports iodés a pu être mis en évidence. Ainsi, la carence iodée induite avant éclosion de l'œuf chez le poulet obèse diminue la fréquence de la thyroïdite. L'augmentation des apports iodés chez l'animal s'accompagne de la production d'une thyroglobuline plus richement iodée, et cette thyroglobuline richement iodée est plus antigénique. On a d'ailleurs pu montrer dans les thyroïdites induites par la thyroglobuline que certains épitopes de la thyroglobuline sont centrés sur les sites hormonogénétiques. Cela est à rapprocher de l'effet « inducteur » d'auto-immunité constaté dans l'espèce humaine, lors de la supplémentation en iode dans les zones de carence. Outre une augmentation brutale des cas d'hyperthyroïdies relevant d'un effet toxique de l'iodure à forte dose sur une thyroïde fragilisée par la carence, on a pu décrire une plus grande fréquence des maladies thyroïdiennes auto-immunes dans les pays où les apports iodés sont plus élevés.

Ouvrages de référence

Leclere J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wemeau L. La thyroïde : de la physiologie cellulaire aux dysfonctions ; des concepts à la pratique clinique. Paris : Expansion scientifique française, 1992.

Werner and Ingbar's the thyroid : a fundamental and clinical text. 7th ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1996.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Néphrologie

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 23

Glomérulonéphrites rapidement progressives

Jérôme Rossert

Les glomérulonéphrites rapidement progressives sont relativement rares (elles représentent moins de 5 % des glomérulopathies biopsiées), mais elles constituent une entité qu'il est important de bien connaître, car ce sont de véritables urgences néphrologiques. En effet, alors que leur pronostic spontané est extrêmement sombre, un traitement précoce et adapté à l'étiologie permet le plus souvent d'obtenir une amélioration de la fonction rénale.

I Physiopathologie de l'atteinte rénale

Les glomérulonéphrites rapidement progressives, ou glomérulonéphrites extracapillaires, sont caractérisées histologiquement par l'existence d'une prolifération cellulaire (ou « croissant ») au sein de la chambre urinaire (prolifération « extracapillaire ») de plus de la moitié des glomérules. On peut schématiquement distinguer trois stades dans la formation de ces croissants :

— la lésion initiale est la formation de trous dans la membrane basale du capillaire glomérulaire. Ceux-ci sont secondaires à l'activation et au recrutement de leucocytes circulants, qui vont adhérer aux cellules endothéliales des capillaires glomérulaires et libérer des protéases capables de dégrader la membrane basale ;

— les perforations de la membrane basale glomérulaire vont permettre le passage de molécules solubles (cytokines, fibrinogène, etc.) et de cellules circulantes dans la chambre urinaire, ce qui va induire une prolifération des cellules épithéliales pariétales (c'est-à-dire des cellules qui bordent la capsule de Bowman) avec formation de croissants. Le passage de fibrinogène dans l'espace urinaire est responsable de la présence de flaques de fibrine, qui sont visibles à l'examen en immunofluorescence des biopsies rénales et qui sont très caractéristiques. De plus, le fibrinogène jouerait un rôle important dans la pathogénie des croissants. Le passage de globules rouges est à l'origine d'une hématurie, qui est pratiquement constante au cours de ces affections ;

— dans un troisième temps, les cellules épithéliales s'organisent, produisent des protéines de la matrice extracellulaire et l'évolution se fait vers l'organisation fibreuse du croissant.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

presseurs type azathioprine ou méthotrexate en relais du cyclophosphamide est actuellement en cours d'évaluation.

A court terme, le traitement proposé ci-dessus permet une survie du patient dans 80 à 90 % des cas et une survie rénale chez plus de 90 % des patients traités avant que la créatinine ne dépasse 200 µmol/L et chez 70 % environ de ceux traités avec une créatinine supérieure à 400 µmol/L. Il expose bien sûr à diverses complications iatrogènes, notamment infectieuses.

A plus long terme, l'évolution est marquée par trois écueils que sont :
— le risque d'évolution progressive vers l'insuffisance rénale terminale, du fait de l'existence de cicatrices fibreuses qui vont continuer d'évoluer pour leur propre compte et qui ne sont pas accessibles au traitement immunosuppresseur ;
— le risque de complications dues au traitement corticoïde et immunosuppresseur ;
— le risque de rechutes, notamment chez les patients ayant un syndrome de Wegener *(voir 34)*.

IV Glomérulonéphrite par anticorps anti-membrane basale glomérulaire

Il s'agit d'une maladie très rare puisque son incidence est de l'ordre de 0,5 cas par million d'habitants et par an en Grande-Bretagne et qu'elle ne serait responsable que de 10 % environ des syndromes pneumorénaux. Néanmoins, elle constitue une grande urgence thérapeutique et il importe de savoir en faire le diagnostic très rapidement. On distingue classiquement le syndrome de Goodpasture, qui associe une atteinte pulmonaire et rénale, et la glomérulonéphrite par anticorps anti-MBG, beaucoup plus rare (moins de 10 % des cas), qui ne comporte pas d'atteinte pulmonaire.

A Physiopathologie

La membrane basale glomérulaire, comme les autres membranes basales, est un complexe multimoléculaire constitué principalement de collagène de type IV, de laminine, de protéoglycanes à héparane-sulfate et d'entactine (ou nidogène). Chaque molécule de collagène de type IV est constituée de trois chaînes polypeptidiques enroulées en une triple hélice, sauf à leur extrémité C-terminale qui a une structure non collagénique et ne participe pas à la formation de cette triple hélice (domaine NC1). Six chaînes de collagène de type IV ont été identifiées à ce jour, et alors que les molécules de collagène IV de la plupart des membranes basales sont formées de chaînes α1 et α2, la membrane basale glomérulaire contient avant tout les chaînes α3, α4 et α5. Ces chaînes sont également présentes dans quelques autres membranes basales, et avant tout dans la membrane basale alvéolaire.

Il est maintenant bien établi que les glomérulonéphrites par anticorps anti-MBG sont secondaires à une réaction immunologique dirigée contre le domaine non collagénique (NC1) de la chaîne α3 du collagène de type IV (antigène de Goodpasture). Les communautés structurales entre membrane basale glomérulaire et membrane basale alvéolaire expliquent que ces glomérulopathies sont le plus souvent associées à une atteinte pulmonaire et s'intègrent alors dans le cadre d'un syndrome de Goodpasture.

Le rôle de l'immunité humorale (et donc des anticorps anti-MBG) dans la pathogénie du syndrome de Goodpasture a été bien mis en évidence par les expériences de transfert de la maladie rénale après injection d'anticorps anti-MBG, mais des données récentes laissent

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

soluté de remplacement l'albumine à 4% éventuellement associée à du plasma frais congelé en fonction de l'importance des hémorragies pulmonaires et du bilan d'hémostase ;
— administration de trois bolus de 15 mg/kg environ de méthylprednisolone, 3 jours de suite, par voie intraveineuse (en 1 heure au moins), après la fin de l'échange plasmatique du jour ;
— administration de 1 mg/kg/j de prednisolone, dès la fin des bolus de méthylprednisolone, la corticothérapie étant progressivement diminuée pour être arrêtée 6 mois environ après la disparition des anticorps anti-MBG ;
— administration de cyclophosphamide *per os* (à la dose moyenne de 2 mg/kg/j), pendant 3 à 6 mois.

A ce traitement s'ajoutent :
— le maintien d'une volémie extracellulaire basse, qui est essentiel au contrôle des hémorragies intra-alvéolaires ;
— un traitement préventif des infections à *Pneumocystis carinii* par cotrimoxazole à faible dose ;
— un traitement préventif par isoniazide, chez les patients aux antécédents de tuberculose non ou mal traitée.

Un tel traitement permet d'obtenir un contrôle rapide de l'atteinte pulmonaire dans presque tous les cas et, chez les malades traités précocement, une amélioration de la fonction rénale dans trois quarts des cas environ. La limite essentielle de ce traitement est son absence d'efficacité sur l'atteinte rénale lorsqu'il est débuté tardivement, chez des malades ayant une créatininémie supérieure à 600 µmol/L. Chez ces patients, les chances d'amélioration de la fonction rénale sont extrêmement faibles et les indications thérapeutiques dépendent essentiellement de la symptomatologie pulmonaire. Lorsque l'atteinte pulmonaire est peu inquiétante, on peut essayer de se passer d'échanges plasmatiques, d'autant que les bolus de méthylprednisolone ont souvent un effet très favorable sur l'hémorragie alvéolaire, mais l'absence d'amélioration rapide impose l'utilisation d'échanges plasmatiques.

Le dosage répété des anticorps anti-MBG circulants est essentiel pour la surveillance du traitement. En effet, les formes d'évolution favorable sont caractérisées par la décroissance rapide suivie de la disparition en quelques semaines des anticorps anti-MBG.

Lorsque le traitement n'a pas permis le maintien du patient hors dialyse, une transplantation rénale est possible, à distance de la disparition des anticorps anti-MBG.

Ouvrages de référence

Bolton WK. Goodpasture's syndrome. Kidney Int 1996 ; 50 : 1753-66.

Droz D. La biopsie rénale dans les glomérulonéphrites extracapillaires. *In :* Droz D, Lantz B, eds. La biopsie rénale. Paris : éditions INSERM, 1996 : 181-97.

Guillevin L, Lhote F. Treatment of systemic vasculitides. Adv Nephrol Necker Hosp 1999 ; 29 : 35-52.

Kelly PT, Haponik EF. Goodpasture syndrome : molecular and clinical advances. Medicine 1994 ; 73 : 171-85.

Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ *et al.* A. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). Am J Clin Pathol 1999 ; 111 : 507-13.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

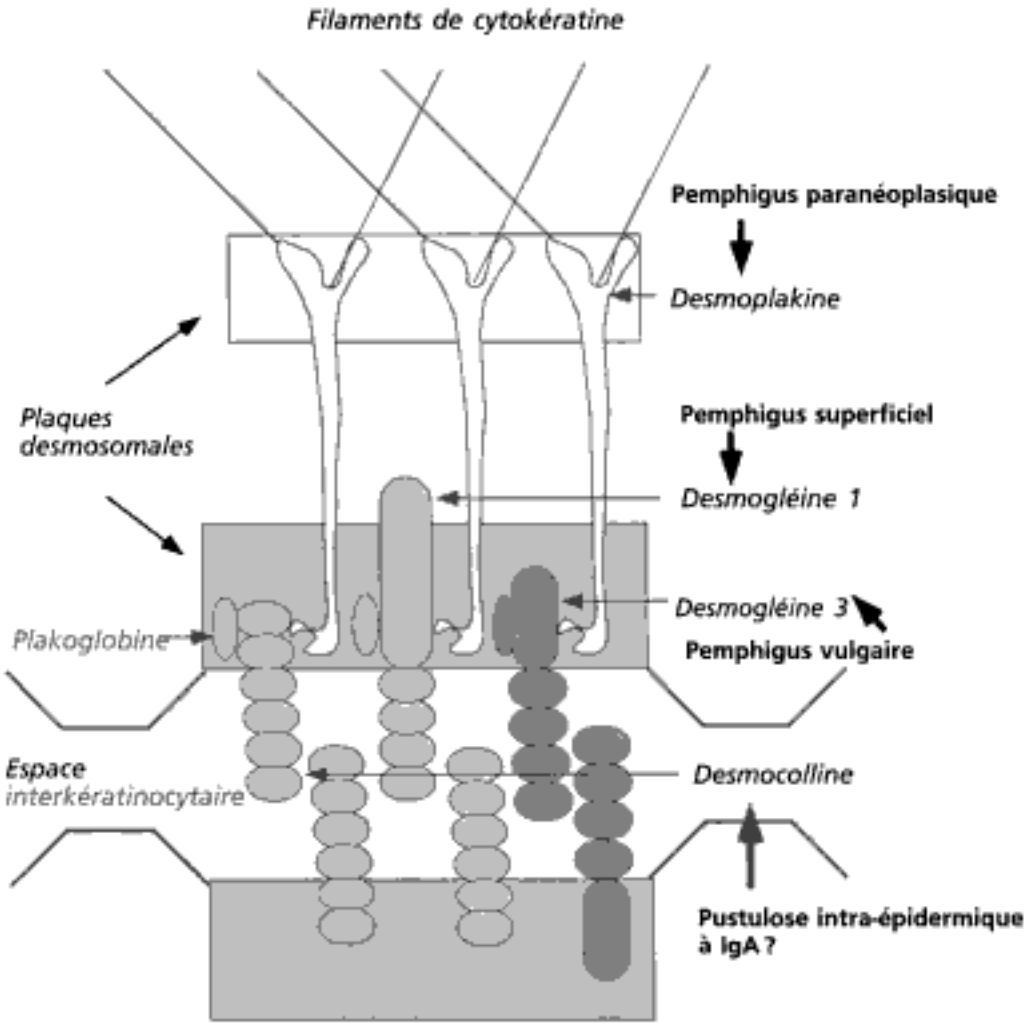


Figure 24.1 – Illustration schématique de la structure et de la composition moléculaire d'un desmosome épidermique (assurant l'ancrage de 2 kératinocytes entre eux, formant ainsi une *gap junction*), la maladie auto-immune correspondant à l'atteinte de chacune de ces structures étant systématiquement signalée. La plaque desmosomale externe est grisée, la plaque interne plus claire. A noter que les domaines extracellulaires des cadhérines forment des ponts dans l'espace intercellulaire (seule la plaque desmosomale externe de la cellule inférieure est représentée ici).

— le pemphigus paranéoplasique, plus récemment décrit, est lié à la production d'auto-anticorps dirigés contre un complexe multimoléculaire comprenant les desmoplakines I et II, l'envoplakine, l'antigène de la pemphigoïde bulleuse, parfois la desmogléine 3 et d'autres protéines encore non identifiées. Cette dernière forme doit son nom au fait qu'elle est associée à diverses prolifération tumorales, en particulier à des hémopathies lymphoïdes. On décrit également des pemphigus médicamenteux secondaires à la prise de D-pénicillamine ou de médicaments thiolés (un IEC comme le captopril), correspondant le plus souvent au déclenchement d'un pemphigus auto-immun par un médicament, ou plus rarement secondaire à l'action acantholytique directe du médicament.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

A Epidémiologie, terrain génétique

Le pemphigus est une maladie rare : son incidence en Europe est estimée à un cas par million d'habitants et par an dont 80% de pemphigus vulgaires. Cette incidence est plus importante dans certaines populations : ainsi le pemphigus vulgaire est plus fréquent chez les populations juives ashkénazes ; certaines formes de pemphigus superficiel sévissent à l'état endémique en Amérique centrale *(fogo selvagem)* et en Tunisie, où leur incidence peut atteindre 25 cas/million d'habitants/an. L'existence d'une susceptibilité génétique est également suggérée par l'association à certains haplotypes HLA : l'antigène HLA-DR4 est présent chez 90% des sujets juifs atteints de pemphigus vulgaire. Cette susceptibilité est liée à la présence d'un allèle particulier (DRB1-0402) qui diffère de l'allèle sauvage par la substitution d'un seul acide aminé. Enfin le pemphigus s'associe fréquemment à d'autres maladies auto-immunes, comme le lupus érythémateux, la maladie de Gougerot-Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Basedow, la myasthénie et certaines glomérulonéphrites.

B Immunopathologie

Le rôle pathogène des auto-anticorps au cours du pemphigus a pu être bien démontré sur trois types d'arguments :

— existence d'un parallélisme entre les taux d'anticorps circulants et l'activité de la maladie ;
— existence de cas de pemphigus néonataux chez des enfants nés de mères ayant un pemphigus actif lors de l'accouchement ;
— existence de modèles d'acantholyse *in vitro* et surtout *in vivo* (souriceau BALB/C chez lequel il est possible de reproduire un équivalent de la maladie humaine en injectant des anticorps de malades atteints de pemphigus).

Les protéines cibles des anticorps ont été identifiées par des techniques d'immunoprécipitation et d'immunotransfert. Elles correspondent respectivement aux desmogléines 1 et 3 au cours du pemphigus superficiel et vulgaire. Elles appartiennent à la famille des cadhérines qui sont des protéines impliquées dans l'adhésion intercellulaire. Les desmogléines sont des protéines transmembranaires localisées dans les desmosomes *(fig. 24.1)*, qui constituent les principaux systèmes de jonction interkératinocytaire. L'extrémité extracellulaire de ces protéines est reconnue par les auto-anticorps. La localisation exacte des épitopes immunodominants de la desmogléine 3 a été déterminée en fusionnant cette protéine à des protéines bactériennes, et en étudiant ainsi la molécule par petites entités consécutives. Ils ont été localisés à l'extrémité aminoterminale de la portion extracellulaire de la molécule. Des expériences ultérieures ont confirmé que cette région était en effet la cible des auto-anticorps.

Au cours du pemphigus paranéoplasique, les auto-anticorps sont principalement dirigés contre des protéines intracellulaires, en particulier les desmoplakines et l'envoplakine, localisées sur les plaques desmosomales. La fixation des auto-anticorps sur ces protéines entraîne une modification de leur propriété adhésive, responsable de la perte de cohésion interkératinocytaire ou acantholyse.

Le mécanisme par lequel les auto-anticorps déclenchent l'acantholyse reste mystérieux. Une augmentation de l'activité protéasique a été notée dans les lésions de pemphigus. Par ailleurs, l'addition d'anticorps à des cultures de kératinocytes provoque par ceux-ci la synthèse d'activateur du plasminogène (PA) et aboutit à une acantholyse. Toutefois, dans le modèle murin de pemphigus, il a été montré que le traitement préalable des animaux par de la dexaméthasone, qui inhibe l'activité de PA, n'empêchait pas la formation des bulles.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

C Examens paracliniques

L'examen histologique d'une bulle montre une disjonction interkératinocytaire ou acantholyse, qui est suprabasale au cours du pemphigus vulgaire ou située dans la couche granuleuse au cours des pemphigus superficiels. Des nécroses kératinocytaires sont souvent observées au cours du pemphigus paranéoplasique. L'examen en immunofluorescence directe d'une biopsie de peau péribulleuse permet d'objectiver la présence d'IgG et parfois de C3 à la surface des kératinocytes.

L'examen du sérum en immunofluorescence indirecte sur peau humaine détecte des anticorps dirigés contre la membrane des kératinocytes, dont les taux sont parallèles à l'activité de la maladie. Au cours du pemphigus paranéoplasique, ces anticorps antikératinocytes sont le plus souvent associés à des anticorps dirigés contre la jonction dermo-épidermique. L'examen des sérums de pemphigus paranéoplasiques sur vessie de rat permet le diagnostic de cette forme clinique particulière, en montrant une fluorescence intercellulaire qui n'est pas retrouvée avec les autres sérums de pemphigus sur ce substrat.

Enfin, l'examen du sérum en immunoprécipitation ou en immunotransfert permet de déterminer le poids moléculaire des antigènes reconnus par les auto-anticorps circulants : protéine de 130 kD (desmogléine 3) pour le pemphigus vulgaire, de 160 kD (desmogléine 1) au cours des pemphigus superficiels, complexe contenant la desmoplakine 1 (250 kD), l'envoplakine (210 kD), l'antigène de la pemphigoïde bulleuse (230 kD) et d'autres protéines de 190 et 170 kD au cours du pemphigus paranéoplasique.

II Dermatoses de la jonction

A Structure de la jonction dermoépidermique

Cette jonction est définie morphologiquement comme une région composée du pôle basal des kératinocytes basaux, de la membrane basale épidermique et de la zone sous-basale intradermique. L'examen en microscopie électronique permet de reconnaître plusieurs constituants :

— les hémidesmosomes constitués d'une plaque dense intracytoplasmique où s'attachent les filaments intermédiaires de cytokératine ;
— les filaments d'ancrage localisés en regard de la plaque des hémidesmosomes et traversant la membrane basale ;
— la membrane basale proprement dite, comportant un feuillet clair ou *lamina lucida* puis un feuillet dense ou *lamina densa* ;
— la zone sous-basale ou *sub-lamina densa* comprenant des fibrilles d'ancrage qui relient la *lamina densa* aux plaques d'ancrage du derme superficiel.

La composition biochimique et moléculaire des différents constituants de la jonction dermoépidermique est maintenant bien établie. La plupart des protéines la composant ont pu être identifiées et leur gène séquencé. Les principales protéines impliquées dans ces dermatoses de la jonction sont :

— *l'antigène BPAG1* de la pemphigoïde bulleuse (PB), de poids moléculaire 230 kD, localisé dans les hémidesmosomes, reconnu par la majorité des sérums de malades atteints de PB. Il est localisé à la partie interne de l'hémidesmosome, au niveau de la plaque d'ancrage des filaments intermédiaires. L'analyse prédictive de la séquence d'acides aminés suggère que la molécule est formée de deux domaines globulaires séparés par un domaine central alpha-hélicoïdal, qui pourrait former des homodimères. Cette protéine est strictement intracellulaire ;

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Cette théorie a été énoncée à une époque où la caractérisation moléculaire des antigènes cibles hémidesmosomiaux de la PB n'était pas achevée. Actuellement, elle reste néanmoins globalement plausible, et plusieurs études récentes permettent d'y apporter quelques précisions.

La dégranulation des polynucléaires éosinophiles pourrait être induite par une liaison à des anticorps de classe IgE reconnaissant préférentiellement PB230. Elle permet notamment la libération de gélatinase A, d'un poids moléculaire de 92 kD (aussi appelée MMP-9), qui est capable de cliver le domaine extracellulaire collagénique de l'AgPB180.

Le rôle primordial du complément dans les mécanismes effecteurs de la réponse humorale dans la PB avait été démontré *in vitro* par Gammon *et al.*, il y a plus de 15 ans. Ces auteurs avaient reproduit un clivage dermoépidermique en incubant de la peau normale avec du sérum de malades atteints de PB, contenant des anticorps anti-membrane basale fixant le complément, des polynucléaires et du sérum frais (contenant du complément). Cette intervention a été confirmée par une étude récente chez l'animal, qui a montré que les souris déficientes en fraction C5 du complément étaient incapables de former des lésions bulleuses lorsque des anticorps anti-BP180 leur étaient injectés.

Les kératinocytes eux-mêmes pourraient participer à la formation des bulles et à la réaction inflammatoire, par le biais de la synthèse d'IL-6, d'IL-8 et de TNFα. L'augmentation de la perméabilité des vaisseaux dermiques, responsable de l'œdème et des dépôts de fibrine constatés au cours de la PB, est liée à une augmentation de la synthèse du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) par les kératinocytes suprabasaux.

Malgré toutes ces études, l'existence d'auto-anticorps sériques ou fixés dans la peau ne signifie pas nécessairement qu'ils soient pathogènes *in vivo*. On sait par exemple que le taux d'auto-anticorps sériques déterminé par immunofluorescence indirecte n'est pas corrélé à l'activité clinique de la PB, ce qui plaide contre un rôle direct des anticorps, au contraire de ce que nous avons vu pour le pemphigus. Néanmoins, plusieurs arguments expérimentaux suggèrent fortement leur responsabilité au cours de certaines DBAI de la jonction :

— le transfert passif chez la souris nouveau-né d'IgG humaines d'un malade présentant une EBA et ayant un titre élevé d'anticorps circulants induit un œdème et un infiltrat inflammatoire du derme superficiel, ainsi que des dépôts de complexes humains sur la membrane basale, localisés sur les fibrilles d'ancrage ; toutefois, les souris ne présentaient aucune bulle, qu'elles soient de nature mécanique ou inflammatoire. Cela peut être expliqué par l'existence d'une spécificité d'espèce. En effet, les isoformes de collagène VII présentent chez la souris des différences avec leur homologue humain ;

— le pouvoir pathogène des auto-anticorps dirigés contre BP180 a été récemment démontré. Liu *et al.* ont fabriqué des anticorps de lapin dirigés contre la partie homologue chez la souris de l'épitope immunodominant du BP180 humain (NC16A) *(fig. 24.3)*. Ils ont reproduit des lésions cliniques, histologiques et immunopathologiques de PB en le transférant à des souriceaux nouveau-nés. Ce modèle murin est actuellement très utilisé pour étudier les mécanismes physiopathogéniques de la PB. Il a permis notamment de démontrer le rôle de la fraction C5 du complément et de la MMP-9 dans l'apparition du clivage dermoépidermique. En revanche, la pathogénicité des anticorps anti-BP230 n'est toujours pas formellement démontrée aussi bien *in vivo* chez l'animal qu'*in vitro*. BP230 est d'ailleurs entièrement intracytoplasmique *(fig. 24.3)*, et ne peut donc être atteint directement par les anticorps, à moins d'une perméabilisation préalable ;

— enfin, l'existence de lésions bulleuses chez des nouveau-nés de mère atteinte d'une pemphigoïde gestationis suggère à la fois le passage transplacentaire possible des auto-anticorps (en l'occurrence surtout des anti-BP180) et leur rôle pathogène direct.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

En revanche, l'existence et l'importance de la réponse immunitaire cellulaire ont été peu étudiées au cours des DBAI sous-épidermiques. *In vivo*, la présence d'un infiltrat cellulaire composé essentiellement de lymphocytes T CD4 ou CD8 a été démontré dans la peau périlésionnelle au cours de la PB. Ces lymphocytes pourraient avoir un effet pathogène direct sur l'hémidesmosome, antigène spécifique, et non dépendant de la réaction auto-anticorps/antigènes de PB, en étant responsables de la libération de cytokines comme l'IL-2, l'IFNγ, l'IL-4, l'IL-6 et l'IL-10. Les deux voies Th1 et Th2 pourraient donc être impliquées, d'après certains, ce qui reste à démontrer.

C Altérations moléculaires aboutissant à la rupture

Elles sont encore très mal connues. Il existe néanmoins parfois un certain parallélisme clinique entre certaines épidermolyses bulleuses acquises et des formes dystrophiques héréditaires. En effet, elles ont parfois en commun des altérations du collagène VII responsables de la fragilité cutanée et des bulles mécaniques. Ainsi, dans l'EBA, les auto-anticorps pourraient modifier l'assemblage des molécules de collagène VII des fibrilles d'ancrage, et/ou modifier leurs interactions avec les autres molécules de la matrice extracellulaire (le collagène IV par exemple), conduisant à une diminution de la cohésion de la jonction dermoépidermique, d'où la formation des bulles. La partie N-terminale de collagène VII (NC-1) est la plus antigénique. Au cours des épidermolyses bulleuses récessives (formes de Hallopeau-Siemens), cette même extrémité est tronquée, rendant les monomères de collagène VII incapables de s'assembler pour former des fibrilles d'ancrage.

Dans la PB, après la dégranulation des polynucléaires éosinophiles, la libération de MMP-9 induit le clivage du domaine extracellulaire collagénique de l'Ag PB180, et favorise la séparation dermoépidermique. Une étude immunohistochimique portant sur les lésions bulleuses de la PB a également montré que l'intégrine hémidesmosomale et transmembranaire α6β4, qui interagit avec l'Ag PB180 par sa sous-unité α6, ne pouvait être détectée. Cette étude reste néanmoins d'interprétation difficile, mais peut faire suggérer soit une disparition de la molécule, soit sa transformation conformationnelle au cours de la formation de la bulle.

D Origine de la réponse auto-immune

Les maladies auto-immunes proviennent d'un dérèglement du système immunitaire, en particulier d'une levée de tolérance immunitaire contre les protéines du soi, en l'occurrence les constituants de la jonction dermoépidermique normale.

Il pourrait exister une prédisposition immunogénétique à certaines DBAI sous-épidermiques, bien que les facteurs qui déclenchent la sélection et la prolifération de clones de lymphocytes B ou T autoréactifs restent inconnus. En ce qui concerne la PB, différentes études n'avaient pas révélé de prédisposition immunogénétique au développement de la maladie, ni d'association significative à d'autres maladies auto-immunes. Mais très récemment, Delgado *et al.* ont montré une association significative de la pemphigoïde bulleuse et de la pemphigoïde cicatricielle à l'Ag DQB1*0301, et ont suggéré que cette région HLA de classe II, présente à la surface d'un peptide de la membrane basale cutanée, muqueuse ou conjonctivale, pourrait être reconnu spécifiquement par les lymphocytes T. Ce travail, qui nécessite d'être confirmé, suggère le rôle effecteur ou adjuvant de la réponse cellulaire au cours de la PB.

La réponse auto-immune (humorale ou cellulaire) pourrait être également secondaire à une rupture de tolérance par modification des protéines de structure de la membrane basale épidermique. Cette modification pourrait résulter du seul vieillissement, du dia-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

bète, d'interactions chimiques liées à des prises médicamenteuses, ou d'effractions cutanées répétées ou chroniques. En effet, la PB touche électivement la personne âgée, fait inhabituel pour une maladie auto-immune. Par ailleurs, certaines maladies associées doivent être soulignées, en particulier le diabète et la sclérose en plaques. Des observations de PB chez des malades atteints de lichen plan, ainsi que chez des malades souffrant de quadriplégie traumatique ont été rapportées. Ces observations font suspecter un risque lié aux conséquences d'une mobilité réduite, d'anomalies neurologiques, ou des altérations cutanées qui y sont liées (escarres, plaies infectées). On peut penser qu'elles seraient responsables d'une augmentation de l'immunogénicité des protéines de la jonction dermoépidermique. Le rôle inducteur de certains médicaments, en particulier de la spironolactone, a déjà été suggéré dans une étude épidémiologique cas-témoins. Ils pourraient agir en modifiant certains épitopes, les rendant immunogènes, ou en favorisant la synthèse de clones cellulaires dirigés contre les protéines du soi.

Les mécanismes précis par lesquels les constituants normaux de la jonction épidermique deviennent immunogènes et provoquent une réaction auto-immune restent en grande partie méconnus. Cependant, au cours de ces dernières années, des progrès considérables laissent entrevoir des éléments de réponse. Les progrès dans la connaissance moléculaire de la membrane basale ont finalement confirmé l'existence de trois grands types de DBAI sous-épidermiques médiées par les IgG. Leur cible en termes de structure (et pas seulement de protéines) est connue : il s'agit des hémidesmosomes pour la PB et la pemphigoïde gravidique, des filaments d'ancrage pour la pemphigoïde cicatricielle, et des fibrilles d'ancrage pour l'EBA.

La mise au point récente d'un modèle murin pour l'étude de la PB va permettre d'améliorer la connaissance de sa physiopathologie, en particulier le rôle des Ac anti-PB180. Mais il est dommage que des modèles *in vitro* de peau humaine ne soient toujours pas disponibles. En effet, il n'est pas certain que les modèles physiopathologiques observés chez la souris soient directement extrapolables à l'homme. De nombreuses voies de recherche restent donc à explorer. En particulier, le rôle exact de la réponse de type cellulaire reste à préciser, ainsi que les mécanismes précis qui induisent une rupture de la tolérance contre les protéines du soi de la jonction, laquelle survient préférentiellement au cours du vieillissement.

Ouvrages de référence

Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M *et al.* N Engl J Med 1990 ; 323 : 1729-35.

Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C *et al.* Arch Dermatol 1996 ; 132 : 272-6.

Joly P, Gilbert D, Thomine E, Delpech A, Verdier S, Lauret P *et al.* J Invest Dermatol 1993 ; 101 : 339-45.

Liu AY, Valenzuela R, Helm TN, Camisa C, Melton AL, Bergfeld WF. J Am Acad Dermatol 1993 ; 28 : 696-9.

Nicolas JF, Michalaki H, Peyron E, Machado P, Cozzani E, Schmitt D. Med Sci 1993 ; 9 : 376-86.

Salmon-Ehr V, Bernard P. Ann Dermatol Venereol 1998 ; 125 : 817-23.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 25

Immunologie des toxidermies

Laurence Le Cleach, Olivier Chosidow

Les toxidermies sont les réactions allergiques cutanées aux médicaments. Elles sont fréquentes, touchant 2 à 3 % des malades hospitalisés. Les mécanismes en cause sont nombreux. Il peut s'agir par exemple d'une toxicité directe du médicament comme les décollements cutanés dus au méthotrexate ou d'un effet d'accumulation du médicament comme les pigmentations cutanées aux cyclines. Toutefois, un nombre important de toxidermies sont liées à un mécanisme immunologique « allergique ». Ces réactions se divisent en plusieurs types, de fréquence et de gravité variables.

I Différents types de toxidermies « allergiques »

L'exanthème maculopapuleux (EMP) est la forme la plus fréquente, se manifestant par des lésions érythémateuses maculopapuleuses touchant tout ou partie du tégument, parfois associées à de la fièvre, évoluant favorablement en quelques jours. *La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)* est caractérisée par un érythème en nappe prédominant dans les plis, se recouvrant de micropustules amicrobiennes, accompagné d'une fièvre et d'une polynucléose neutrophile.

Le *syndrome d'hypersensibilité médicamenteux (SHS)* associe une érythrodermie fébrile avec au moins une atteinte viscérale (polyadénopathies, hépatite, pneumopathie interstitielle, néphropathie...) et une hyperéosinophilie et/ou la présence de lymphocytes hyperbasophiles. L'évolution est prolongée, durant parfois plusieurs mois.

Le *syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)* et le syndrome de nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell) se manifestent par des macules et pseudococardes purpuriques confluantes, puis un décollement cutané (< 10 % pour le SJS, > 30 % pour la NET) associé à une atteinte muqueuse (bouche, yeux, région anogénitale), de la fièvre et parfois une atteinte viscérale.

L'*érythème pigmenté fixe (EPF)* se caractérise par la présence de macules éparses parfois centrées par une bulle laissant une séquelle pigmentée. Les lésions réapparaissent au même endroit chaque fois que le médicament est réadministré.

Enfin, on peut citer également l'urticaire et l'angio-œdème.

Les mécanismes immunologiques conduisant à l'apparition de ces différentes manifestations sont encore mal connus. La diversité clinique et biologique de ces toxidermies (polynucléose neutrophile dans la PEAG, hyperéosinophilie dans le syndrome d'hypersensibilité, lymphopénie dans le syndrome de Lyell) témoigne probablement de mécanisme

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

une toxidermie en présence du médicament responsable, attestant de la présence de lymphocytes spécifiques du médicament. Toutefois, l'utilisation à visée diagnostique de ces tests reste controversée. Des sujets ayant reçu un médicament sans aucune réaction allergique peuvent avoir un test de transformation lymphoblastique positif en présence de ce médicament, posant le problème de la spécificité de ces tests.

Les études actuelles consistent à produire des clones en présence du médicament responsable à partir des lymphocytes sanguins ou des lymphocytes infiltrant la peau lésée. Les clones obtenus sont soit de type CD4, soit CD8 et expriment en majorité TCR de type αβ. Ces clones ont toujours été obtenus après multiples restimulations par le médicament responsable de la toxidermie. Il a été démontré que certains de ces clones CD8+ étaient cytotoxiques lorsqu'ils étaient mis en présence du médicament avec des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) autologues. L'absence de cytotoxicité en l'absence du médicament confirme la spécificité de ces clones. L'absence de cytotoxicité en présence de CPA allogéniques montre que cette cytotoxicité médiée par ces clones lymphocytaires est restreinte par le complexe majeur d'histocompatibilité. Une cytotoxicité spécifique en présence du médicament contre des kératinocytes autologues n'a jamais été démontrée. En revanche, il a été récemment démontré que les cellules à l'état frais contenues dans le liquide de bulle au cours du syndrome Lyell possédaient une activité cytotoxique sans aucune restimulation préalable.

1 Cytokines

Le profil des cytokines exprimées par ces clones est variable selon les clones étudiés. Certains clones ont un profil Th1 avec une sécrétion prédominante d'IL-2 et d'IFNγ, certains synthétisent principalement de l'IL-5, d'autres enfin de l'IL-4 et de l'IL-5.

Les types de toxidermie étudiés dans ces études sont hétérogènes et les renseignements cliniques et paracliniques souvent insuffisants pour permettre de définir précisément le type de toxidermie, entre un exanthème maculopapuleux et un syndrome d'hypersensibilité, par exemple. Ces résultats sont obtenus à partir de clones et après multiples restimulations. Ces éléments pourraient expliquer l'hétérogénéité des profils de cytokines de ces clones.

2 Nature de l'antigène reconnu et mode de présentation

La nature de l'antigène reconnu par ces lymphocytes T et le mode de présentation de cet antigène ne sont actuellement pas connus. Plusieurs arguments sont en faveur d'un lien entre le métabolisme du médicament et la réaction allergique. Un déficit acquis ou constitutionnel du métabolisme des médicaments serait un facteur de risque d'apparition d'une toxidermie. Par exemple, les toxidermies sévères aux sulfamides et autres médicaments antiépileptiques sont favorisées par un déficit constitutionnel de leur voie de détoxification. Par ailleurs, il a été démontré que la prolifération en présence du médicament responsable (sulfaméthoxazole) des clones CD8+ issus de la peau de malades ayant une toxidermie bulleuse était plus importante lorsque du cytochrome P450 (enzyme de la voie de détoxification des sulfamides) était ajouté à la culture. Les lymphocytes issus de patients ayant présenté des toxidermies aux β-lactamines reconnaissent des antigènes dominants et/ou des antigènes mineurs des β-lactamines.

Les médicaments sont considérés comme des haptènes nécessitant d'être couplés à une protéine pour devenir immunogènes.

Comme expliqué précédemment, l'activation des lymphocytes T spécifiques des médicaments est spécifique du médicament et HLA-restreinte. Certaines études ont montré qu'un *processing* était nécessaire à la présentation du médicament alors que d'autres études ont

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Ouvrages de référence

Aractingi S, Chosidow O. Cutaenous graft-*versus*-host disease. Arch Dermatol 1998 ; 134 : 602-12.

Chosidow O, Bourgault I, Roujeau JC. Drug rashes : what are the target of cell mediated cytotoxicity ? Arch Dermatol 1994 ; 130 : 627-9.

Hertl M, Merk HF. Lymphocyte activation in cutaneous drug reactions. J Invest Dermatol 1995 ; 105 : 95S-98S.

Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994 ; 331 : 1272-85.

Villada G, Roujeau JC, Clerici T, Bourgault I, Revuz J. Immunopathology of toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1992 ; 128 : 50-3.

Wolkenstein P, Charue D, Laurent P, Revuz J, Roujeau JC, Bagot M. Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions. Arch Dermatol 1995 ; 131 : 544-51.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 26

Immunopathologie de l'eczéma de contact

Pierre-André Bécherel, Olivier Chosidow

L'eczéma de contact allergique, dermatose érythématovésiculeuse, est le prototype des réactions d'hypersensibilité retardée (ancienne classe IV dans la classification de Gell et Coombs). Le mécanisme de cette réaction comprend trois phases essentielles :

— une phase de sensibilisation, incluant la formation de l'antigène si besoin puis sa reconnaissance ;
— une phase de développement incluant la prolifération de lymphocytes T naïfs sensibilisés de façon spécifique, aboutissant à la constitution d'un réservoir de cellules T mémoires ;
— une phase effectrice lors d'une nouvelle rencontre avec l'antigène, lors de laquelle l'interaction entre le lymphocyte T mémoire et l'antigène présenté de manière appropriée aboutit à la constitution de la réaction inflammatoire clinique d'eczéma.

I Caractéristiques histologiques d'un eczéma de contact

Les caractéristiques essentielles sont la spongiose, l'exocytose et les vésicules intraépidermiques. La spongiose correspond en fait à un œdème intraépidermique, ce qui sépare les kératinocytes entre eux et peut faire visualiser les desmosomes, même en microscopie optique. En microscopie électronique, un œdème apparaît dès la 3e heure après l'application de l'allergène, alors même qu'aucun infiltrat lymphocytaire n'est encore visible. Il s'agit peut-être de l'afflux de liquide interstitiel dans le derme puis l'épiderme. Ce n'est que quelques heures plus tard que les premiers lymphocytes et macrophages migrent dans l'épiderme, responsables de l'aspect d'exocytose. Les vésicules sont quant à elles expliquées par l'importance de l'œdème déclenchant une acantholyse (rupture de la cohésion interkératinocytaire). Après 24 à 48 heures, on ne voit plus aucun desmosome dans l'épiderme atteint. Après ces atteintes extracellulaires surviennent des altérations cytoplasmiques : agrégation des tonofilaments, discret œdème intracytoplasmique, présence de grains de glycogène en amas. Après quelques jours, les kératinocytes deviennent vacuolisés et ont des noyaux pycnotiques. Dans le derme, les veinules sous-papillaires sont dilatées et entourées d'un infiltrat de lymphocytes, de macrophages et de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

La corrélation anatomoclinique dans l'eczéma est relativement simple. La dilatation des vaisseaux papillaires est responsable de l'aspect d'érythème. L'œdème constitue les vési-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

cules, dont la rupture donne l'aspect érosif et suintant. Les vésicules suprapapillaires rompues mettent à nu le derme avec suintement direct à partir des capillaires du sommet de ces papilles, d'où l'aspect clinique classique de puits de Devergie. Après quelques jours, l'épiderme cicatrise et s'assèche, avec desquamation résiduelle (trouble de la maturation kératinocytaire consécutif à l'inflammation épidermique). L'importance de l'œdème extracellulaire et de l'accumulation des cellules inflammatoires peut être évaluée de façon précise dans les modèles murins, ce qui permet de suivre la cinétique de la réaction en condition expérimentale.

II Réactivité chimique des haptènes et modification des protéines

Les eczémas de contact sont étroitement liés aux interactions que peuvent avoir certaines molécules, organiques ou minérales, avec les protéines épidermiques. La peau est la première interface que rencontrent les nombreuses molécules avec lesquelles l'environnement nous met en contact quotidiennement. Certaines possèdent des caractéristiques physicochimiques (lipophilie, encombrement stérique) qui leur permettent de passer la barrière cornée et de pénétrer ainsi dans l'épiderme. La plupart de ces molécules vont être prises en charge par les mécanismes de détoxification, métabolisées, conjuguées pour former des composés hydrosolubles et finalement éliminées de l'organisme sans intervention directe du système immunitaire.

Les molécules responsables des réactions d'hypersensibilité retardée de contact présentent trois particularités :
— une réactivité particulière avec la peau ;
— une formule chimique lipophile ;
— un poids moléculaire inférieur à 1 000 daltons pour permettre une bonne diffusion de la molécule et sa liaison à une protéine *carrier*.

Parmi les vingt acides aminés constituant l'architecture des protéines, certains portent sur leur chaîne latérale des hétéroatomes (azote, soufre, oxygène) riches en électrons, ou nucléophiles, qui les rendent réactifs vis-à-vis de molécules présentant des sites pauvres et avides en électrons (ou électrophiles). L'interaction entre ces sites électrophiles et nucléophiles peut conduire à la formation de liaisons particulièrement stables, dites covalentes. Ces liaisons, dont l'énergie est de l'ordre de 100 kcal par mole, va modifier la protéine de façon quasiment irréversible. Les molécules susceptibles de déclencher des réactions d'hypersensibilité de contact sont généralement classées en deux catégories : les haptènes et les prohaptènes.

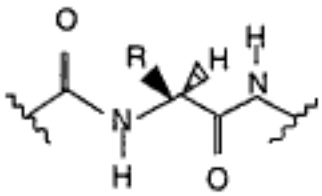
A Haptènes

Ce sont des molécules qui possèdent, par leur structure moléculaire, un ou plusieurs centres électrophiles leur permettant de réagir avec les protéines. Ces fonctions sont très diverses, mais l'on retrouve dans de nombreux haptènes un nombre limité de fonctionnalités caractéristiques qui peuvent être utilisées pour prévoir le caractère sensibilisant potentiel d'une molécule. Toutes ces fonctions réagissent avec les résidus nucléophiles des protéines pour former des réactions covalentes. Une exception à ce principe est illustrée par les allergies aux sels métalliques qui modifient les protéines non pas par des liaisons covalentes mais par des liaisons de coordination. Ces liaisons, réversibles en principe, sont suffisamment stables pour modifier de façon profonde la structure des

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

protéines et conduire au déclenchement d'une réaction d'hypersensibilité de contact à la protéine ainsi modifiée *(fig. 26.1* et *fig. 26.2)*.



Lysine

$R = -(CH_2)_4-NH_2$

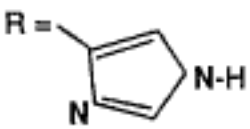
Cystéine

R = -CH2-SH

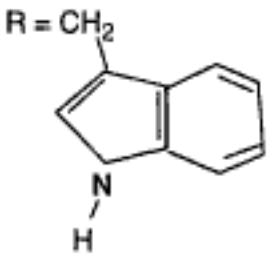
Méthionine

$R = -(CH_2)_2-S-Me$

Histidine



Tryptophane



Tyrosine

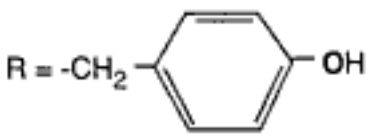


Figure 26.1 – Principaux acides aminés nucléophiles susceptibles de réagir avec des haptènes.

B Prohaptènes

Ce sont des molécules qui acquièrent un caractère électrophile dans l'épiderme au cours des différentes phases du métabolisme des xénobiotiques. C'est le cas par exemple de l'isoeugénol, sensibilisant chez l'homme qui ne possède pas de fonction réactive mais qui va, par oxydation *in vivo*, se transformer en méthylène quinone qui est un puissant électrophile *(fig. 26.3)*. C'est sans doute le cas des dermocorticoïdes qui peuvent parfois paradoxalement conduire à d'authentiques eczémas de contact. Ces molécules sont vraisemblablement des prohaptènes qui nécessitent une oxydation *in vivo* pour former une fonction alpha-céto-aldéhyde très réactive susceptible de réagir avec les fonctions arginines.

C Modification des protéines

Les haptènes sont trop petits pour être reconnus par le système immunitaire, mais leur réactivité chimique va leur permettre de modifier les chaînes latérales des acides aminés des protéines pour les rendre antigéniques. Les études réalisées au cours des dernières

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

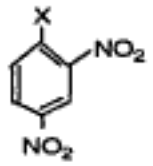
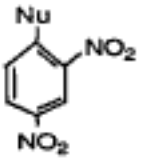
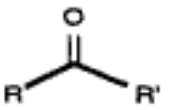
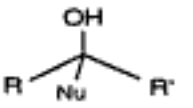
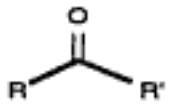
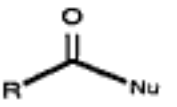
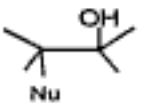
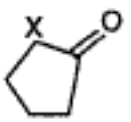
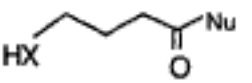
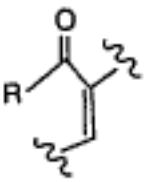
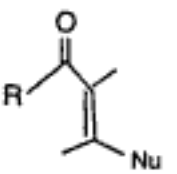
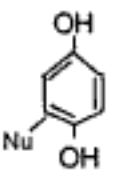
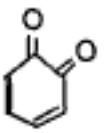
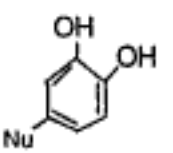
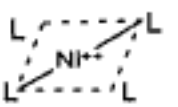
Fonction	Nom	Mécanisme de réaction	Produit
$R\text{-}CH_2\text{-}X$ X = Cl, Br, I	Halogénure d'alkyle	Substitution nucléophile	$Nu\text{-}CH_2\text{-}R$
 X = F, Cl, Br, I	Halogénure d'aryle	Substitution nucléophile	
	Aldéhyde: R' = H Cétone: R' = aryle ou alkyle	Addition nucléophile	
	Ester: R' = OR Amide: R' = NHR	Substitution nucléophile	
	Epoxyde	Substitution nucléophile	
	Lactone: X = O Lactame: X = NH	Substitution nucléophile	
 R = H, R, OR	Aldéhyde ou cétone α, β-insaturé	Addition nucléophile	
	Para-quinone	Addition nucléophile	
	Ortho-quinone	Addition nucléophile	
Ni^{++}, Co^{++}, Cr^{IV}	Sels de métaux	Liaisons de coordination	

Figure 26.2 – Principales fonctions électrophiles rencontrées dans les haptènes.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

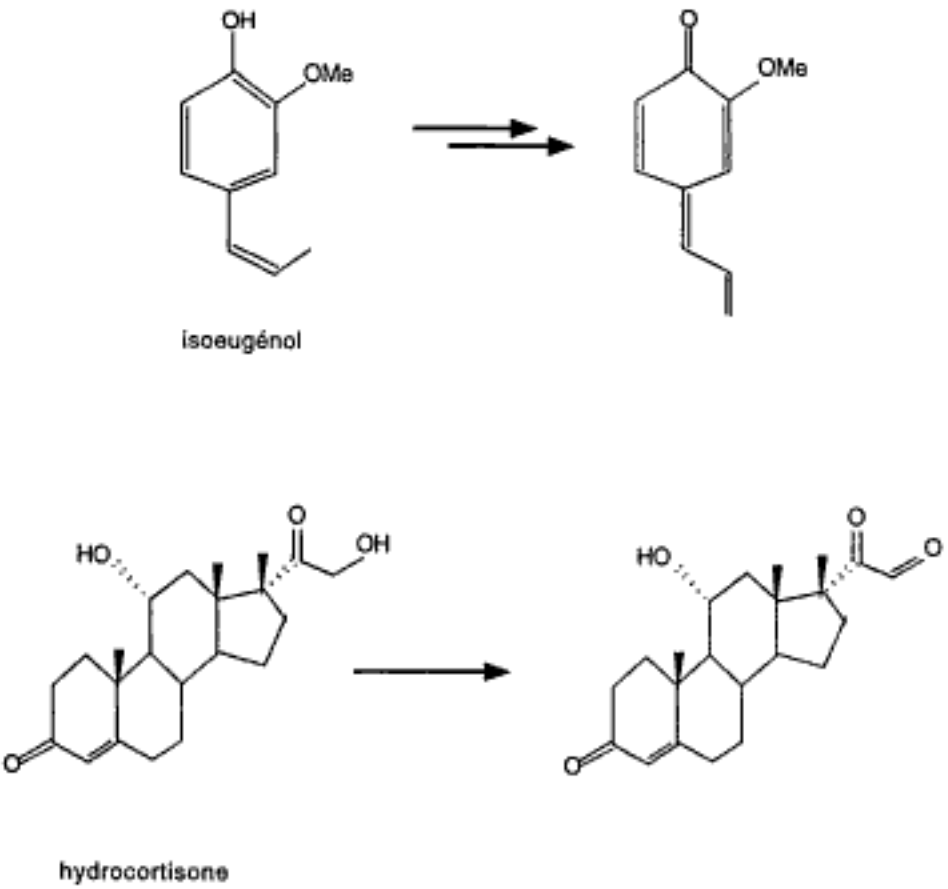


Figure 26.3 – Exemples de prohaptènes nécessitant une métabolisation *in vivo* pour devenir électrophiles.

années ont permis de mettre en évidence une sélectivité dans la modification des acides aminés en fonction de la nature des haptènes. Ainsi, les alcanes-sulfonates de méthyle modifient les résidus histidine et méthionine des protéines, les alpha-méthylène-gamma-butyrolactones (principaux allergènes des plantes de la famille des *Asteraceae*) interagissent avec les résidus lysine. Les résidus lysine sont également modifiés par les dérivés dinitrohalogénés tels que le DFNB ou le DNCB, tout comme les dérivés trinitrohalogénés (TNP).

Les produits d'oxydation des corticostéroïdes réagissent pour leur part exclusivement avec les résidus arginine des protéines et le sulfate de nickel se fixe préférentiellement sur les résidus histidine. L'influence de cette sélectivité, qui va influencer les sites de formation des antigènes, sur le mécanisme de l'hypersensibilité de contact n'est pas formellement établie.

III Phase de sensibilisation

Cette phase, encore appelée phase d'induction, est cliniquement muette et concerne des individus qui sont en contact avec l'haptène pour la première fois. Les principales cellules impliquées dans cette phase sont les cellules de Langerhans, les kératinocytes et les lymphocytes T. Cette phase aboutit à la sélection de lymphocytes T spécifiques de l'hap-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

tène considéré. Elle résulte de la migration des cellules de Langerhans dans les ganglions lymphatiques, drainant la zone d'application de l'antigène.

A Cellules de Langerhans

Elles représentent de 2 à 4% des cellules épidermiques d'un épiderme normal, et occupent les couches basales et suprabasales. Il est désormais établi qu'elles dérivent de précurseurs médullaires CD34+, et leur différenciation implique des cytokines comme le TNFα et le GM-CSF. Elles font partie du groupe des cellules folliculaires dendritiques, et exercent ainsi une fonction de présentation de l'antigène et de stimulation puissante des cellules T. Ce sont d'ailleurs les seules cellules épidermiques exprimant constitutionnellement les antigènes de classe II du CMH.

1 Phénotype des cellules de Langerhans

Elles sont caractérisées par l'expression de l'antigène CD1a et la présence de granules de Birbeck intracytoplasmiques en microscopie électronique. Elles expriment de plus à leur surface de nombreuses molécules les rapprochant des phagocytes mononucléés : le CD45 (commun à toutes les cellules hématopoïétiques), le CD4, le CD14 et le CD33. Comme toutes les cellules nucléées, elles expriment faiblement les antigènes de classe I *in vivo*, plus fortement en culture. L'expression des molécules de classe II est augmentée en culture ou *in vivo* après application d'un haptène. Ces cellules expriment de façon variable de nombreuses autres molécules de surface, telles que ICAM-1 (CD54), LFA-3 (CD58), B7 (CD80). D'autres marqueurs sont également identifiés, comme les ATPases membranaires et la protéine S-100.

2 Propriétés fonctionnelles de la cellule de Langerhans (CL)

Leur rôle de cellules présentatrices d'antigènes a été suggéré par diverses études morphologiques. Dans les premières heures suivant l'application épicutanée d'une molécule sensibilisante, les CL expriment l'IL-1β, commencent à quitter l'épiderme pour gagner les ganglions lymphatiques régionaux. Des résultats différents ont été obtenus avec les CL en culture et les CL fraîchement isolées.

L'ensemble des observations *in vivo* et *in vitro* a amené Streilein *et al.* à l'hypothèse suivante : les CL fraîchement isolées auraient les propriétés des CL épidermiques résidentes, tandis que ces cellules en culture développeraient les propriétés des cellules ayant migré dans les ganglions lymphatiques. Selon ce modèle, les CL épidermiques phagocytent les antigènes, les internalisent, les apprêtent et les présentent aux lymphocytes T ganglionnaires en association avec les molécules du CMH de classe II. Lors de leur migration vers les ganglions lymphatiques satellites, leur phénotype se modifierait avec expression plus forte des molécules du CMH et des molécules accessoires de stimulation des cellules T. Elles acquerraient ainsi la capacité à stimuler fortement les lymphocytes T naïfs, tout en perdant leur capacité à traiter l'antigène, pour ne pas compromettre la présentation de l'antigène capturé dans l'épiderme.

Il a par ailleurs été montré que les CL ayant rencontré un haptène migrent dans les ganglions lymphatiques sous l'effet entre autres du TNFα produit par les kératinocytes.

B Rôle des kératinocytes dans la phase de sensibilisation

A l'état normal, ces cellules n'expriment pas de molécules du CMH II, et sont donc incapables d'induire une stimulation allogénique des lymphocytes T. Les cytokines synthétisées par les kératinocytes sont variées, mais la plupart d'entre elles ne sont pas

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

produites constitutivement *in vivo*, et l'expression de leur gène est induite par une variété de stimulus, dont des agents chimiques, les ultraviolets, les plaies cutanées et autres agressions physiques. Par exemple, l'induction et la libération de TNFα et d'IL-1 par les kératinocytes sous l'action de sensibilisants de contact jouent un rôle important dans le déclenchement de la réponse immunitaire ou dans les signaux pro-inflammatoires. Les kératinocytes « transforment » donc les signaux externes non spécifiques en cytokines, qui vont à leur tour agir sur des cellules spécifiques, pour développer une réponse immunitaire adaptée.

De plus, certains ont suggéré que les kératinocytes pourraient se révéler capables dans certaines circonstances de présenter l'antigène. L'apparition de molécules de classe II à leur surface, observée dans de nombreuses inflammations cutanées, soutient cette hypothèse, sans doute après exposition des cellules à l'IFNγ, cytokine largement produite au cours des états inflammatoires quelle qu'en soit la nature. Après stimulation par un haptène par exemple, les kératinocytes produisent également diverses chémokines comme le NAP/IL-18, le MCP-1, l'IP-10 et GRO-a.

C Rôle des lymphocytes T

Lors de la phase de sensibilisation, des cellules T naïves (n'ayant encore jamais rencontré leur antigène) sont activées dans les ganglions lymphatiques. Ces cellules sont caractérisées par l'expression de l'Ag CD45RA et de la L-sélectine (CD62-L), qui se lie à un ligand principalement trouvé dans les veinules des ganglions lymphatiques périphériques. La population lymphocytaire naïve est composée d'un répertoire de cellules portant chacune des récepteurs antigéniques différents (une cellule T naïve sur 100 000 serait spécifique de l'antigène). Quand le récepteur d'une cellule T (TCR) naïve est engagé par l'interaction avec une cellule professionnelle présentatrice de l'antigène, la cellule T peut répondre ou non à la stimulation par le complexe CMH/peptide. En effet, la délivrance simultanée d'un signal de costimulation est nécessaire pour qu'une cellule T réponde de façon complète à la présentation antigénique. Dans le cas des cellules CD4+, les deux signaux doivent être délivrés par la même cellule activatrice. En revanche, pour l'activation des cellules CD8+, le second signal peut provenir des cellules CD4+ quand la cellule présentatrice d'antigène ne peut délivrer elle-même ce signal.

Seules les cellules T naïves interagissant correctement avec la cellule présentatrice d'antigène vont proliférer et se différencier en cellules effectrices, l'absence du deuxième signal entraînant l'anergie. Rapidement après interaction du TCR naïf avec le complexe CMH/peptide, l'expression de la molécule CD2 (LFA-2) et de CD11a (LFA-1) est fortement augmentée à la surface cellulaire. La liaison de CD2 avec son ligand CD58 (LFA-3) entraîne une cascade d'événements intracellulaires et une libération faible d'IL-2 et de TNFα dans l'espace intercellulaire. Ces cytokines lymphocytaires T sont concentrées dans le petit espace entre les deux cellules en interaction de sorte que les cellules avoisinantes, ne participant pas à l'interaction avec le lymphocyte T, ne soient pas exposées aux cytokines ; c'est le principe des synapses.

Ces changements phénotypiques sont au moins accompagnés d'une expression de récepteur de faible affinité à l'IL-2 et d'une augmentation de l'expression de CD44 par les lymphocytes T, mais aussi d'une augmentation de l'expression de la molécule ICAM-1 (CD54) par la cellule présentatrice d'antigène. Bien que les lymphocytes T naïfs expriment peu de LFA-1 (CD11a/CD18), récepteur d'ICAM-1, leur interaction est indispensable pour induire une activation dynamique des cellules T naïves, ce qui n'est pas le cas pour les lymphocytes T mémoires.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

gine kératinocytaire. Il y a une balance entre lymphocytes producteurs d'IFNγ (Th1), qui sont des activateurs de la réaction cellulaire, et ceux qui produisent l'IL-10 (Th2), à action inhibitrice. Cette balance peut expliquer que malgré l'existence de lymphocytes spécifiques d'haptènes chez tous les individus, on n'observe pas d'eczéma chez tout le monde.

Il existe donc des lymphocytes tolérogènes régulateurs. Cela a été démontré par l'étude des lymphocytes spécifiques du nickel chez des sujets avec et sans eczéma de contact au nickel : les lymphocytes des sujets allergiques produisent des cytokines Th1, alors que les non-répondeurs synthétisent préférentiellement des cytokines Th2. En cas de déficit en lymphocytes régulateurs, une inflammation chronique peut se développer. Cette balance subtile entre lymphocytes CD8 médiateurs de l'inflammation cutanée et lymphocytes CD4 régulateurs dépend de nombreux facteurs, comme le type d'antigènes, la dose en contact avec la peau ou de facteurs externes comme le stress.

L'hypothèse d'une induction de clones « anergiques » par l'absence de cosignal lors de la présentation antigénique permet aussi d'expliquer potentiellement la régulation de l'eczéma de contact. En dehors du CMH de classe II, un cosignal est nécessaire pour activer le lymphocyte T lors de la présentation antigénique. Ce cosignal est généralement délivré via des molécules de la famille B7 (CD80), capables de se lier au CD28 des lymphocytes. Le fait que les cellules de Langerhans activées expriment à la fois le CMH II et B7 alors que les cellules de Langerhans non fonctionnelles ou tolérogènes n'expriment qu'un des signaux. B7 semble très important dans le contrôle de l'eczéma, puisque des souris transgéniques surexprimant le B7 à la surface de leurs kératinocytes développent des eczémas de contact intenses et prolongés.

In vitro, le blocage de la costimulation par le CD28 peut aboutir à la différenciation de lymphocytes Th0 en Th2. Les cytokines de type Th2 ont globalement un rôle opposé à celles des lymphocytes Th1 et s'opposent donc à la réaction inflammatoire. Les kératinocytes peuvent aussi participer à cette balance entre cytokines pro-inflammatoires et cytokines inhibitrices. Ils sécrètent de l'IL-10, qui est un inhibiteur puissant de la synthèse des cytokines (surtout vis-à-vis de la synthèse d'IFNγ par les lymphocytes Th1) et du TGFβ, qui a une activité immunosuppressive. Le TGFβ bloque l'activation des cellules endothéliales ainsi que leur adhésion aux leucocytes. Par ailleurs, on pense qu'ils pourraient avoir un rôle de présentation antigénique tolérogène participant au contrôle de la réaction inflammatoire. Le bénéfice thérapeutique des ultraviolets dans l'eczéma peut être expliqué par une action inhibitrice sur les cellules de Langerhans, une inhibition de l'expression de l'ICAM-1 ainsi que par une induction du TGFβ et d'IL-10 par les kératinocytes.

VI Rôle du système nerveux

Diverses interactions avec le système d'innervation cutanée ont été mises en évidence au cours de l'eczéma. Lors de la stimulation par des médiateurs chimiques ou certaines substances exogènes, les neurones relarguent des neuropeptides divers (somatostatine, VIP, CGRP, *calcitonine-gene-related-peptide*, ou CGRP) qui agissent sur les vaisseaux et facilitent la dégranulation des mastocytes. Ils ont des influences multiples et complexes sur l'activation des macrophages, la production de cytokines, la prolifération de cytokines, la prolifération lymphocytaire et leur migration. Il est donc vraisemblable que les neuropeptides participent à la réaction inflammatoire de l'eczéma. Chez la souris, le prétraitement par la capsaïcine, qui déplète les neurones en neuropeptides, se traduit par une réduction de l'irritation. Chez l'homme, la capsaïcine augmente la réponse cellulaire retardée aux haptènes. Les neuropeptides pourraient aussi jouer un rôle à la phase de sensibilisation, l'injection de CGRP avant l'application de l'antigène inhibant le dévelop-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

l'utilisation de toxine sélective des lymphocytes T IL-2R+ (DAB_{389}IL-2), s'est révélée efficace. Les taux sériques des molécules solubles témoignant de l'activation des lymphocytes T (sIL-2R et sCD27) sont élevés au cours du psoriasis, renforçant encore l'hypothèse du rôle central des lymphocytes T dans la pathogénie de la maladie. Les taux de sIL-2R sont de plus corrélés avec l'activité de la maladie et semblent diminuer lors de la prise de traitements immunosuppresseurs. Ainsi, la recherche actuelle dans le psoriasis est dominée par le concept qu'il s'agit d'une maladie médiée par les lymphocytes T. Dans cette revue, une place particulière sera accordée aux problèmes immunologiques restant en suspens, avec une distinction nette entre les faits établis et les hypothèses pathogéniques.

II Génétique du psoriasis

Le psoriasis est probablement une maladie multigénique dont l'expression clinique dépend en grande partie de facteurs externes. Les associations génétiques les plus classiques sont les liaisons aux allèles du CMH, surtout HLA-Cw6, et moins fortement HLA-DR7. L'association à Cw6 est retrouvée aussi bien dans des populations européennes qu'au Japon et en Israël.

D'un point de vue immunologique, une association préférentielle à un haplotype du CMH de classe I pourrait signifier que cet antigène serait reconnu comme étranger par des cellules CD8+ restreintes pour la classe I. Cela pourrait également témoigner d'une présentation préférentielle d'antigènes hétérologues (microbiens par exemple) ou autologues par ces molécules particulières du CMH, aboutissant à une activation de cellules CD8, qui après expansion initieraient la réaction auto-immune en reconnaissant l'auto-antigène ainsi présenté. Néanmoins, les molécules de classe I sont exprimées sur toutes les cellules nucléées de l'organisme, et la restriction du psoriasis aux kératinocytes et aux cellules synoviales suggère l'existence d'un peptide autologue exprimé uniquement sur ces cellules, ou de superantigènes activant localement le système immunitaire. De plus, l'activation classe I-restreinte des cellules T CD8+ provoquerait une lyse des kératinocytes, mais la nécrose n'est pas une des caractéristiques histologiques du psoriasis.

En revanche, cette association statistique pourrait rendre d'un compte d'un déséquilibre de liaison, le gène du psoriasis étant alors situé sur une autre portion du bras court du chromosome 6, proche du locus HLA. Beaucoup de gènes de cette région (notamment 6p21.3) ont été impliqués dans la physiopathologie du psoriasis : composants du complément, TNFα et β, transporteurs de peptides et protéasomes. Il a d'ailleurs été démontré qu'un polymorphisme du promoteur du gène du TNFα (TNF-238.2) était associé à un risque relatif plus élevé de développer un psoriasis juvénile et une arthrite psoriasique.

Un autre gène statistiquement lié au psoriasis a été dépisté à l'extrémité distale du chromosome 17, proche de la région *D17S784*. On pense qu'il existe dans cette même région 17q un gène responsable de l'activation des cellules T. Ce gène code pour un facteur de liaison au promoteur du gène de l'IL-2 *(interleukin-enhancer binding factor*, ou ILF). Là encore, une anomalie intrinsèque du niveau d'activation des cellules T et de l'induction du gène de l'IL-2 sont difficiles à intégrer dans le cadre d'une maladie aussi restreinte à un organe que le psoriasis. De plus, une seule équipe a à ce jour relié la liaison du psoriasis à la région 17q.

Matthews *et al.* ont trouvé un locus pour les formes familiales de psoriasis dans 5 familles irlandaises sur le chromosome 4q (région *D41535*) sans qu'un gène candidat n'ait pu être mis en évidence. Dans un travail récent, un autre groupe a déterminé trois autres loci (2p12-p13, 8q24.11, 20p13). Enfin, en recherchant des gènes impliqués dans la prolifera-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

tion et la régénération des kératinocytes, quatre autres gènes ont été décrits par Rivas *et al.* : la connexine, protéine des *gap junctions*, l'antigène associé aux carcinomes spinocellulaires (SCCA-1), inhibiteur de sérine protéases, et les sous-unités 5 et 6 de la nicotine adénine déshydrogénase mitochondriale. Une meilleure connaissance de l'expression différentielle de ces gènes dans les kératinocytes psoriasiques permettrait sans doute de mieux appréhender l'anomalie proliférative de ces cellules.

De plus, des polymorphismes dans les gènes de l'apoprotéine E, de l'inhibiteur de l'α-1-antitrypsine, et de l'antagoniste du récepteur à l'interleukine-1 ont également été décrits. Les connaissances sur la génétique du psoriasis avancent ainsi rapidement. Toutefois, jusqu'à présent, aucune anomalie génétique reliant clairement la maladie au système immunitaire n'a été mise en évidence, les liaisons à HLA-Cw6 et 17q s'en rapprochant peut-être le plus.

III Immunopathologie du psoriasis : interaction cellule T/kératinocyte

Les cellules impliquées dans le phénomène psoriasique sont : le kératinocyte, le lymphocyte T, le mastocyte, les cellules présentatrices d'antigène (monocytes/macrophages, cellules de Langerhans), les cellules d'origine neurologique, les cellules endothéliales. Cette revue se focalisera surtout sur le rôle de l'interaction entre lymphocytes T et kératinocytes.

A Quelle est l'anomalie de prolifération du kératinocyte au cours du psoriasis ?

Les kératinocytes forment l'essentiel de l'épiderme et des muqueuses. Ils vont se différencier progressivement par un mécanisme d'apoptose depuis la couche basale où se trouvent les cellules souches jusqu'à la couche cornée constituée essentiellement de kératine, les cellules étant réduites à des squelettes sans noyaux. Le nombre de cellules souches peut augmenter quand le besoin de renouvellement de l'épiderme est accru, comme au cours du processus de cicatrisation par exemple. Au cours du psoriasis, l'origine de l'hyperprolifération kératinocytaire est encore méconnue : elle pourrait être liée à une augmentation du pool de cellules souches participant au renouvellement cellulaire, ou à un accroissement du pourcentage de cellules en cycle engagées dans le processus normal de différenciation épidermique.

Par des analyses de cytométrie en flux en peau normale, Bata-Csorgo *et al.* ont démontré qu'il existait deux sous-populations de cellules en prolifération, l'une provenant des cellules souches épidermiques, l'autre engagée dans la différenciation terminale. En utilisant différents marqueurs de différenciation épidermique (β-intégrines, kératines K1 et K10) et de cycle cellulaire (PCNA = *proliferating cell nuclear antigen*), ils ont observé une sous-population β-intégrine+, K1/K10–, dont plus de 95 % des cellules étaient en phase G0 (PCNA–), autrement dit indifférenciées et quiescentes, ce qui en fait les probables cellules souches épidermiques. L'autre sous-population exprimait les marqueurs K1/K10+ et β-intégrine+ et contenait des structures cytoplasmiques plus complexes. Ces cellules vont jusqu'à la différenciation terminale après une phase transitoire de multiplication.

En appliquant ce système d'analyse phénotypique aux kératinocytes issus de peau psoriasique, ils ont trouvé que l'hyperprolifération épidermique était liée à une augmentation du pool de cellules souches. Toutefois, d'autres résultats sont plutôt en faveur d'une augmentation du nombre de cycles cellulaires au sein de la population en cours de prolifération.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

La croissance kératinocytaire est contrôlée par de nombreux facteurs, les principaux étant l'EGF, le HB-EGF, l'IGF-1, le TGFα, le KGF, l'α et β-FGF et l'amphiréguline. L'épiderme psoriasique est caractérisé par une augmentation du nombre de récepteurs à l'EGF et à l'IGF-1. De plus L'HB-EGF et le β-FGF peuvent être synthétisés par les lymphocytes T. Pour compliquer encore le tableau, des cytokines comme l'IL-1 ou l'IL-6 sont également mitogéniques pour les kératinocytes. Ces facteurs de croissance peuvent soit avoir un effet sur les cellules quiescentes en phase G0 (facteurs de compétence comme le FGF), soit augmenter la synthèse d'ADN dans les cellules en phase G1 ou S (facteurs de progression comme l'IGF-1 ou l'IGF-2).

Il persiste donc une controverse sur la pathogénie exacte de l'hyperprolifération kératinocytaire au cours du psoriasis. Des arguments existent à la fois pour une augmentation de la population des cellules souches (avec implication de facteurs de compétence) et pour une augmentation des kératinocytes en cours de différenciation (avec implication de facteurs de progression). Les facteurs de croissance ainsi impliqués pourraient provenir de nombreux types cellulaires différents, dont les kératinocytes eux-mêmes, sécrétant des molécules à effet auto ou paracrine.

B Quelle est la nature exacte des lymphocytes T impliqués dans le psoriasis ?

L'équipe de Strange *et al.* a été la première à déterminer que les lymphocytes T étaient capables de sécréter des facteurs de croissance pour les kératinocytes, en démontrant que des surnageants de culture de cellules T stimulées provenant de biopsies cutanées provoquaient la prolifération de kératinocytes *in vitro*. Toutefois, la nature précise des facteurs de croissance n'avaient pas pu être déterminée. Dans ce travail, l'addition isolée d'IFNγ, d'IL-2, d'IL-3, d'IL-4, d'IL-6, d'IL-8 ou de GM-CSF ne pouvait pas déclencher la prolifération kératinocytaire comme le pouvait le surnageant de culture des cellules T.

L'introduction des anticorps monoclonaux pour l'immunophénotypage a facilité la description de l'infiltrat inflammatoire des maladies inflammatoires, dont le psoriasis. Il a alors été montré que les cellules T constituaient l'essentiel de l'infiltrat dans le derme papillaire, jusque dans l'épiderme hyperplasique. Il s'agit essentiellement de cellules T mémoires, CD2+, CD3+, CD5+, CLA+, $CD28^{lo}$, CD45RO+, avec expression importante de marqueurs d'activation : HLA-DR, CD25 (IL-2R) et CD27. Elles sont réparties équitablement entre CD4 et CD8, les CD8 étant majoritaires dans l'épiderme.

Par des techniques de clonage indépendantes de l'antigène, la nature fonctionnelle Th1, Th2, ou Th0 des cellules T reste contradictoire. Plusieurs équipes ont en effet trouvé des cellules qui expriment à la fois des cytokines Th1 comme l'IL-2, l'IFNγ, et le TNFβ, mais aussi une cytokine de type Th2 comme l'IL-5 (en l'absence d'IL-4). Là encore, la nature précise des cellules T reste difficile à définir.

Il est aussi possible de définir des cellules T infiltrant les tissus en s'intéressant à leur TCR. Il s'agit dans le psoriasis essentiellement de TCR αβ, bien que des cellules γδ aient pu être décrites. L'étude du répertoire au cours du psoriasis a montré que les cellules T intraépidermiques réarrangeaient préférentiellement les gènes *Vβ3* et *Vβ13.1*, alors que les cellules dermiques utilisaient surtout les gènes *Vβ2* et *Vβ6*. Cette utilisation préférentielle peut s'expliquer de deux façons. Elle pourrait être le résultat d'une prolifération clonale et d'une expansion de certaines sous-populations T qui reconnaissent spécifiquement des antigènes de la peau psoriasique. L'autre explication est l'existence de superantigènes se liant aux TCR exprimant ces types de *V*β. Il faut noter que ces résultats ne sont pas retrouvés dans les lésions très précoces. Quoique la nature des cellules T au sein des lésions de psoriasis ne puisse pas toujours être formellement définie, leur activation est possible par deux voies différentes : soit par contact avec des APC, soit par interaction

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

avec les kératinocytes de l'environnement. Des facteurs de stimulation T solubles ou liés aux membranes comme l'IL-1, l'IL-6 ou l'IL-12 ont d'ailleurs été retrouvés dans les lésions. La présence d'APC dans les tissus, comme des macrophages ou des cellules dendritiques, ne signifie pas pour autant leur implication dans l'activation des lymphocytes T.

IV Modèles d'interaction cellule T/kératinocyte

A Le psoriasis est-il le résultat d'une interaction pathologique entre cellules T et kératinocyte ?

L'hypothèse la plus séduisante est qu'au cours du psoriasis les cellules T sont capables de synthétiser des facteurs de croissance kératinocytaire cités plus haut *(fig. 27.1a)*. Les patients atteints de la maladie présenteraient alors des sous-populations T circulantes et à tropisme cutané capables de déclencher la prolifération kératinocytaire, par le biais des facteurs de croissance. Nickoloff *et al.* ont observé que les lymphocytes T intraépidermiques étaient localisés dans les zones où les kératinocytes exprimaient B7-1, un ligand du CD28 lymphocytaire. Toutefois, le CD28 n'est exprimé que sur un nombre restreint de lymphocytes T lésionnels. Ainsi, d'autres antigènes membranaires de costimulation sont nécessaires, et il pourrait notamment exister une stimulation par le sIL-1 et l'IL-6 produits par les kératinocytes *(fig. 27.1b)*.

Bata-Csorgo *et al.* ont étudié ensuite l'effet de surnageants dérivés de cellules T CD4+ psoriasiques (stimulées par anti-CD3 et fibronectine) sur les cellules souches kératinocytaires β-intégrines K1+/K10– extraites de peau non lésionnelle. Les cellules souches psoriasiques, mais pas les cellules souches contrôles, devenaient PCNA+ et proliféraient. Ces

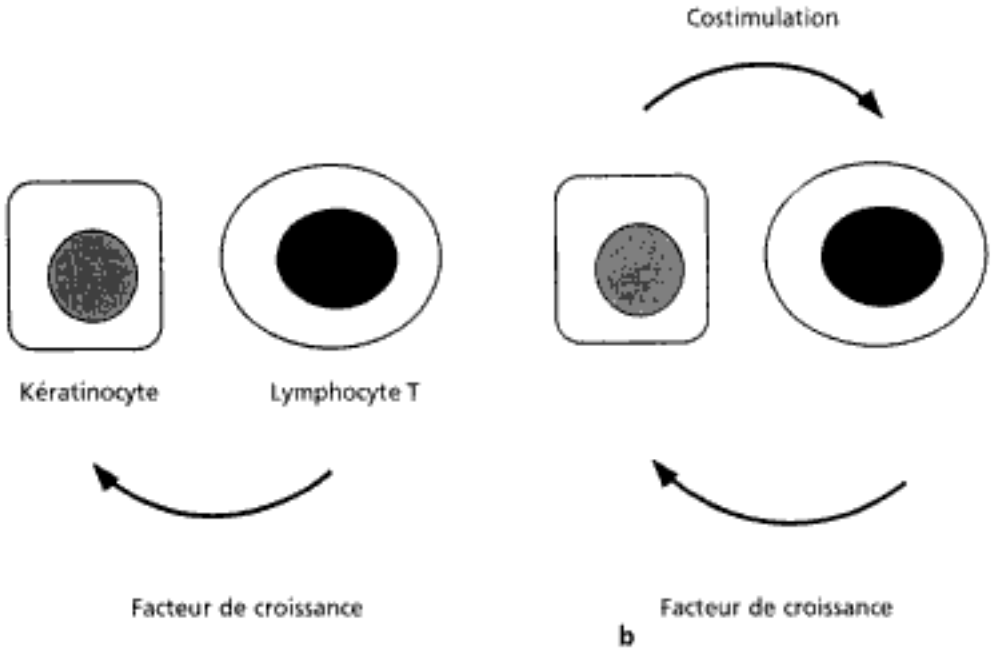


Figure 27.1 – Deux modèles d'interaction cellule T/kératinocyte. **(a)** Dans ce modèle, les lymphocytes T peuvent induire la prolifération des kératinocytes via la sécrétion de facteurs de croissance, sans qu'une costimulation par les kératinocytes soit requise. **(b)** Dans ce second modèle, les cellules T induisent la prolifération des kératinocytes, une costimulation par les kératinocytes étant cette fois requise.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

surnageants contenaient des taux élevés de GM-CSF et d'IFNγ, et des taux faibles d'IL-3 et de TNFα. Seuls les anti-IFNγ étaient capables d'antagoniser cet effet ; l'IFNγ apparaissait ainsi comme une cytokine clé dans l'induction de la prolifération des cellules psoriasiques.

Comme les cellules T activées sont normalement retrouvées dans le derme papillaire, et que les kératinocytes expriment normalement des récepteurs aux facteurs de croissance, pourquoi leur interaction devient-elle pathogénique au cours du psoriasis ? L'explication la plus communément admise aujourd'hui est que les cellules T produisent une combinaison de facteurs inducteurs et suppresseurs de prolifération, avec un bilan très nettement en faveur de la prolifération au cours du psoriasis. Wrone-Smith et Nickoloff ont récemment montré dans un modèle de souris SCID que le psoriasis était déclenché par des lymphocytes pathologiques injectés. Une observation privilégiée de transmission de psoriasis à la suite d'une greffe de moelle allogénique va dans le sens de cette hypothèse. Les voies de transduction des récepteurs aux facteurs de croissance dans les kératinocytes sont également perturbées : les kératinocytes normaux ne répondent pas aux surnageants de cellules T psoriasiques.

B Les kératinocytes (MHC I ou II) sont-ils impliqués dans l'activation des cellules T ?

Une interaction entre les récepteurs T lymphocytaires et les molécules du CMH kératinocytaires est nécessaire pour déclencher une réponse immune. Dans l'hypothèse d'une interaction classe I-restreinte avec des cellules CD8 *(fig. 27.2a)*, des peptides endogènes des kératinocytes doivent être impliqués, par exemple dérivés des kératines. Dans l'hypothèse d'une interaction classe II-restreinte avec des cellules CD4+, des antigènes exogènes devraient être processés puis présentés par les kératinocytes (dont un certain nombre expriment les molécules de classe II au cours du psoriasis) aux cellules T. Enfin, cette interaction peut résulter de la présence de superantigènes, impliquant alors la partie externe des récepteurs T *(fig. 27.2b)*.

Strange a étudié la capacité de kératinocytes exposés à de l'IFNγ (exprimant ainsi les molécules de classe II) à stimuler des cellules T. Des superantigènes staphylococciques étaient ajoutés à la coculture, et pouvaient déclencher cette activation. Les superantigènes sont des molécules généralement dérivées de toxines bactériennes qui peuvent former des ponts entre la partie externe de la chaîne β d'un récepteur T et la face externe d'une molécule de classe II, n'impliquant pas ainsi le sillon de présentation peptidique du TCR. Un superantigène peut ainsi activer toute une famille *V*β de TCR (parfois jusqu'à 20 % du répertoire). Une telle hypothèse est suspectée dans les psoriasis en goutte de l'enfant, qui surviennent souvent dans les suites d'une infection rhinopharyngée à streptocoque, mais aucune démonstration formelle n'a à ce jour été apportée.

C Les cellules présentatrices d'antigène (APC) sont-elles impliquées ?

Comme alternative à l'activation directe par les lymphocytes T, les APC pourraient jouer ce rôle, quel que soit l'antigène impliqué. L'activation des cellules T pourrait alors provenir du pontage avec une APC classe II+ par le biais d'un superantigène *(fig. 27.3)*. Valdimarsson *et al.* ont formulé l'hypothèse que les cellules T se multipliaient dans les zones lésionnelles après activation par un superantigène, et persistaient comme cellules mémoires qui réagiraient à un auto-antigène moléculairement apparenté, par exemple un dérivé de kératine.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

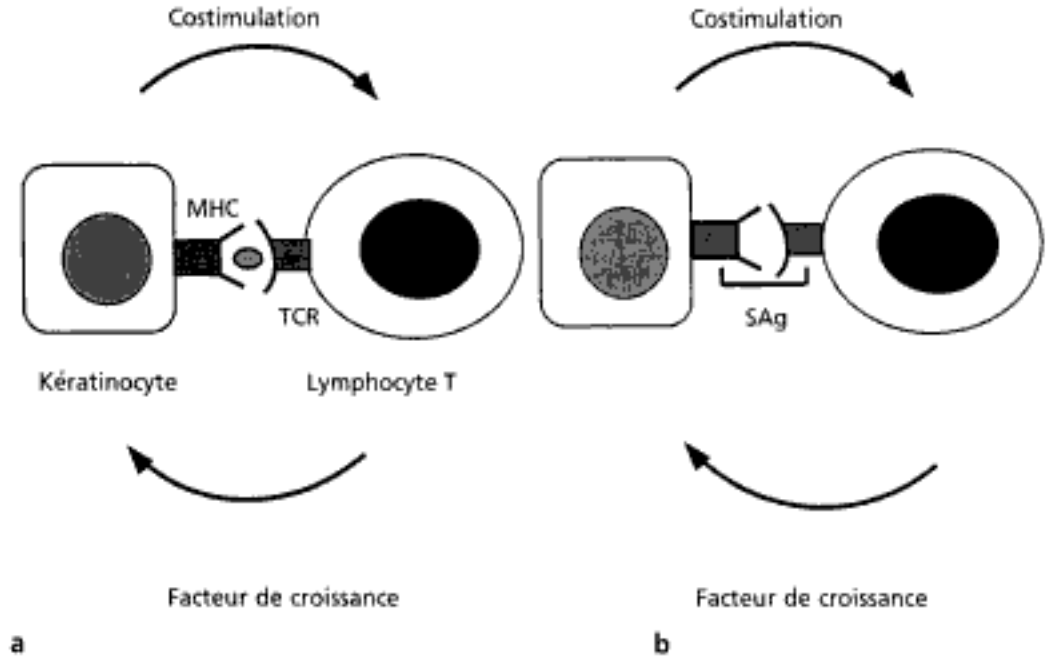


Figure 27.2 – **(a)** L'interaction directe entre les molécules du CMH exprimées sur les kératinocytes et le complexe TCR/peptide des lymphocytes T délivre un signal activateur pour les cellules T qui produisent ensuite des facteurs de croissance kératinocytaire. Des facteurs de costimulation accessoires peuvent aussi être impliqués. **(b)** Le pontage entre les molécules du CMH des kératinocytes et le TCR des lymphocytes T par des superantigènes délivre le signal activateur pour les cellules T qui sécrètent ensuite les facteurs de croissance kératinocytaire. Des facteurs de stimulation accessoires peuvent là encore être impliqués pour aboutir à une activation maximale. CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; TCR : récepteur T pour l'antigène ; SAg : superantigène.

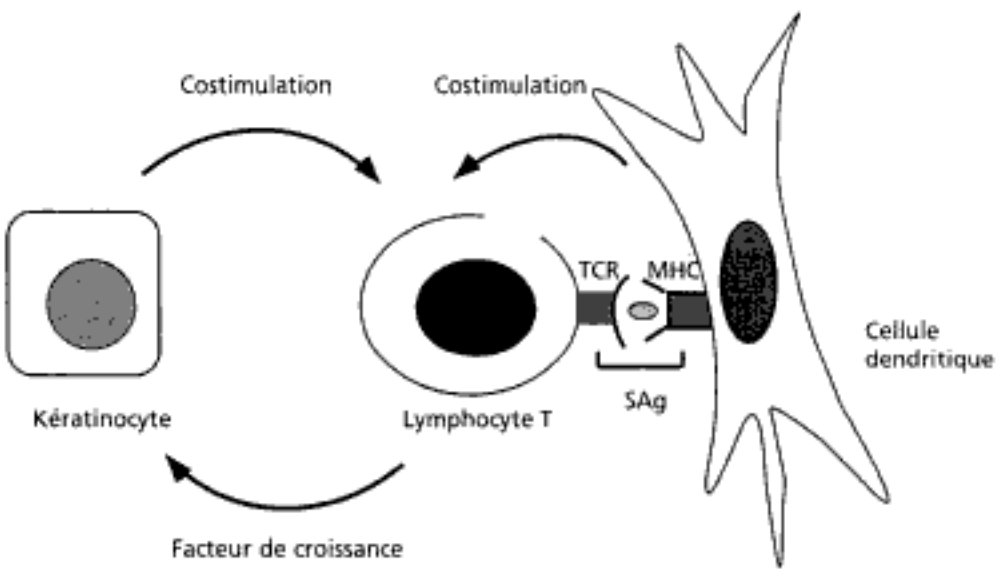


Figure 27.3 – La production de cytokines favorisant la croissance kératinocytaire par les lymphocytes T lésionnels ne débute qu'après l'activation de ces cellules T par des APC *(antigen presenting cells)* comme les cellules dendritiques. Pour cette interaction cellule T/APC, la restriction liée aux molécules du CMH et le rôle de peptides antigéniques ou de superantigènes (voire des deux) pourraient tous être très importants.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

D Toutes ces voies sont-elles nécessaires pour déclencher un psoriasis ?

Une vue d'ensemble de l'immunopathologie du psoriasis se doit d'intégrer ces différents paramètres *(fig. 27.4)*. Il y a donc une interaction CMH-dépendante entre kératinocytes et cellules T, ainsi qu'une stimulation de ces cellules T par des APC, via des antigènes classiques, des superantigènes, voire les deux. Bien que ce modèle soit complexe, il permet de combiner les différentes voies d'activation connues en immunologie et rend compte de toutes les péripéties cliniques qui émaillent l'histoire longitudinale d'un malade atteint de psoriasis. Néanmoins, il n'y a aucune preuve formelle à ce jour de l'implication isolée des différentes voies décrites ci-dessus.

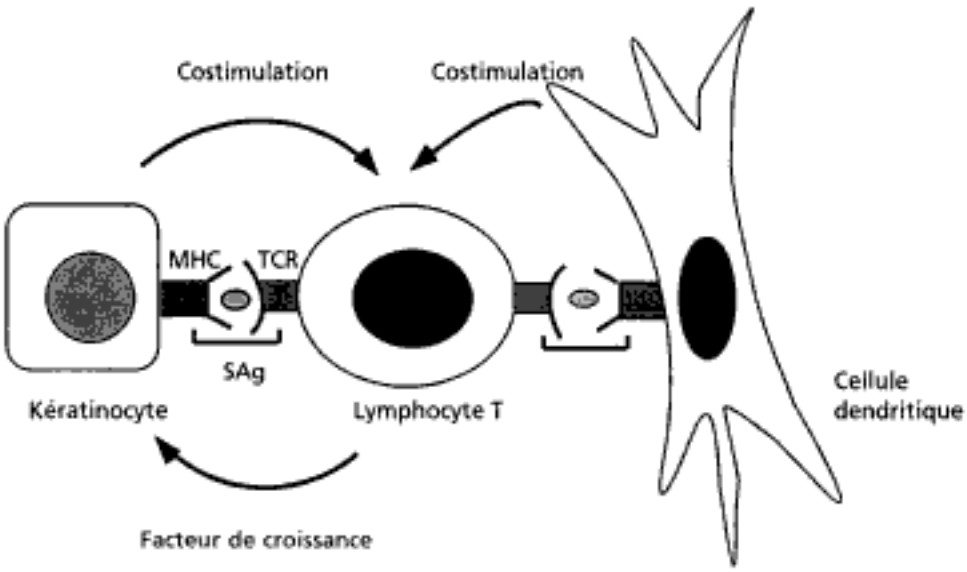


Figure 27.4 – Schéma d'ensemble de la pathogénie du psoriasis dans lequel tous les facteurs d'activation primaires ou secondaires des cellules T sont pris en compte. Cette activation aboutit à la synthèse de facteurs de croissance spécifiques des kératinocytes par les lymphocytes T au sein même de la peau lésionnelle.

Un modèle génétique du psoriasis apparaît encore lointain. L'hypothèse immunologique de la pathogénie du psoriasis, qui est maintenant solide, peut être schématisée comme une régulation anormale de l'interaction entre kératinocytes et cellules T. L'origine de l'hyperprolifération kératinocytaire n'est pas encore claire : accroissement du nombre de cellules souches ou amplification du compartiment déjà engagé dans la prolifération/ différenciation ? Les cellules T génèrent-elles cette hyperprolifération par interaction directe avec les kératinocytes ou indirectement par le biais d'auto-antigènes, de superantigènes ou d'APC ? Les études menées actuellement, notamment dans le champ de la génétique et des produits de gènes impliqués, précisent enfin le processus immunitaire exact à l'origine de la maladie.

Ouvrages de référence

Bata-Csorgo Z, Hammemberg C, Vorrhees JJ, Cooper KD. J Exp Med 1993 ; 178 : 1271-81.
Höhler T, Kruger A, Schneider PM *et al.* J Invest Dermatol 1997 ; 109 : 562-5.
Nickoloff BJ, Mitra RS, Green J *et al.* J Immunol 1993 ; 150 : 2148-59.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Sigmundsdottir H, Sigurgeirsson B, Troye-Blomberg M, Good MF, Valdirmarsson H, Jonsdottir I. Scand J Immunol 1997 ; 45 : 688-97.
Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, Powles A, Fry L. Immunol Today 1995 ; 16 : 145-9.
Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. J Clin Invest 1996 ; 98 : 1878-87.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Neurologie

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 28

Syndromes myasthéniques Aspects physiopathologiques et cliniques

Bruno Eymard

Le syndrome myasthénique est la conséquence d'un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire qui se traduit cliniquement par une faiblesse musculaire accentuée par l'effort. La physiopathologie de la transmission neuromusculaire est résumée sur la *figure 28.1*. La synapse neuromusculaire est composée de la terminaison nerveuse formant la membrane présynaptique et, en regard de celle-ci, d'une région particulière du muscle appelée plaque motrice. Lors de la stimulation nerveuse, la dépolarisation de la partie terminale de l'axone induit l'ouverture de canaux calciques situés dans la membrane présynaptique ; l'élévation de la concentration intracellulaire de calcium provoque l'exocytose de 50 à 100 vésicules ou quanta d'acétylcholine (ACh). Chacune des vésicules contient environ 10 000 molécules d'ACh. La fixation de l'ACh sur son récepteur (RACh), situé sur les sommets des replis de la membrane musculaire (membrane postsynaptique), entraîne une dépolarisation localisée de la fibre musculaire, le potentiel de plaque. Quand celui-ci atteint une valeur seuil, un potentiel d'action d'amplitude constante est généré par l'ouverture des canaux sodium situés dans la membrane musculaire ; il diffusera le long de la fibre musculaire pour induire la contraction. Chez le sujet normal, il existe une « marge de sécurité » pour la transmission neuromusculaire, telle que même lors de la stimulation maximale du nerf (qui entraîne une réduction de moitié du nombre de vésicules d'ACh libérées), l'amplitude du potentiel de plaque reste toujours supérieure au seuil nécessaire pour générer le potentiel d'action. La perte de la « marge de sécurité » est la caractéristique commune à tous les syndromes myasthéniques. Sa traduction électromyographique est le bloc neuromusculaire, survenant pour une fréquence de stimulation du nerf à 3 Hz. La classification des différents syndromes myasthéniques est présentée dans le *tableau 28.1*. Il existe une diversité physiopathologique qui dépend de deux paramètres : le siège du dysfonctionnement de la neurotransmission, présynaptique (terminaison nerveuse) ou postsynaptique (versant musculaire de la synapse), voire mixte, et l'origine auto-immune, toxique ou génétique. La classification des syndromes myasthéniques est établie à partir de ces critères physiopathologiques.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

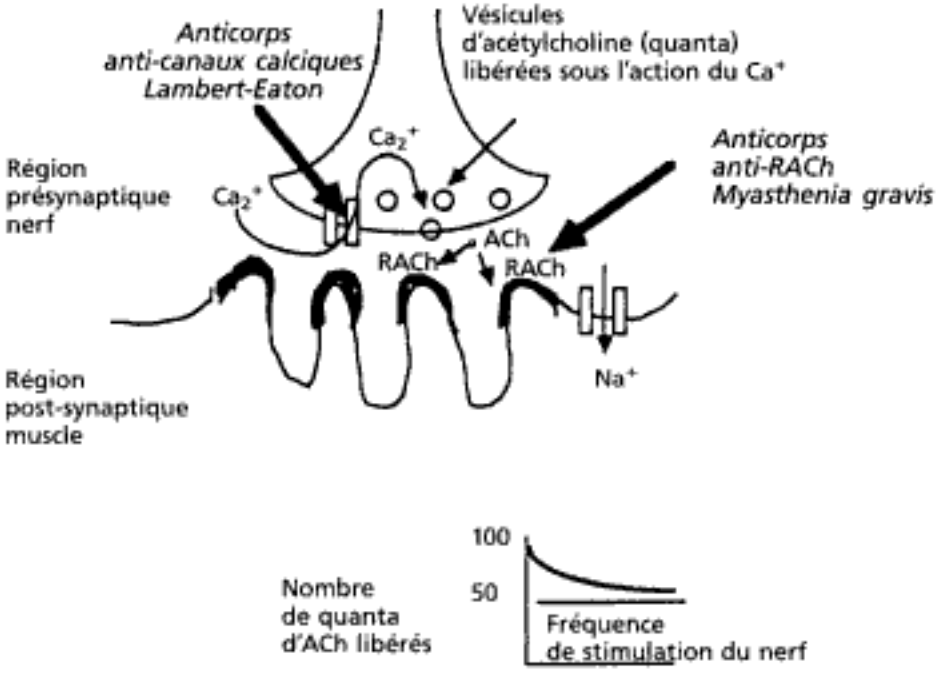


Figure 28.1 – **(a)** Synapse musculaire. Cible des anticorps dans la myasthénie : le RACh ; dans le syndrome de Lambert-Eaton : les canaux calciques.
(b) Perte de la marge de sécurité : dans tous les cas de syndromes myasthéniques, le potentiel de plaque n'atteint plus l'amplitude suffisante pour générer un potentiel d'action.

Tableau 28.1 – Physiopathologie des syndromes myasthéniques.

Auto-immuns
Myasthenia gravis : anticorps induisant une perte en récepteurs de l'acétylcholine
Syndrome de Lambert-Eaton : anticorps induisant une réduction du nombre de canaux calciques de la terminaison nerveuse ; en conséquence, diminution très marquée du nombre de vésicules d'ACh libérées dans la fente synaptique
Toxiques et iatrogènes *(tab. 28.3)*
Effet pathogène présynaptique (ex. : toxine botulinique)
Postsynaptique (ex. : curarisants) ou mixte
Génétiques
Syndromes myasthéniques congénitaux : plusieurs types (pré ou postsynaptiques, déficit en acétylcholinestérase)

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

I Myasthénie auto-immune

La myasthénie auto-immune, encore appelée « myasthenia gravis », est de très loin le plus fréquent des syndromes myasthéniques.

A Physiopathologie

1 Récepteur de l'acétylcholine

Le dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire est dû à une perte en récepteurs de l'acétylcholine (RACh). Situé sur la membrane postsynaptique musculaire, le RACh est une macromolécule de poids moléculaire d'environ 250 000 daltons, composée de cinq sous-unités : deux alpha, dont le gène est localisé sur le chromosome 2 (2q24-q32), une bêta (17p11-p12), une delta (2q33-q35), une gamma (2q33-q35), qui limitent un canal ionique. Lors du développement, la sous-unité gamma de type embryonnaire est remplacée par la sous-unité epsilon (localisation génique : 17p13), caractéristique du RACh adulte. La réduction du nombre de RACh entraîne une perte de la marge de sécurité pour la transmission neuromusculaire. En revanche, le nombre de vésicules d'acétylcholine (quanta) libérées lors de la stimulation nerveuse est normal dans la myasthénie.

2 Anticorps antirécepteur de l'acétylcholine

La myasthénie est d'origine auto-immune, médiée par des anticorps. Un syndrome myasthénique expérimental très voisin de la myasthénie peut être induit chez le lapin après injection de RACh de poisson torpille. L'injection des IgG purifiées de patients myasthéniques transfère la maladie à l'animal. Des anticorps polyclonaux dirigés contre le RACh sont détectés par immunoprécipitation de RACh solubilisé à partir de muscle humain ou de lignée de rhabdomyosarcome (TE671) chez 80 % environ des patients myasthéniques ainsi que dans les modèles de myasthénie expérimentale. Une fraction importante des anticorps anti-RACh est dirigée contre une région particulière du RACh, la MIR *(main immunogenic region)*, située au niveau des acides aminés 67-76 de la chaîne alpha. Certains anticorps sont dirigés contre le site de liaison de l'ACh également situé sur la sous-unité alpha. Ces anticorps « bloquants » ne sont pas pris en compte par le dosage habituel en immunoprécipitation mais par une technique d'inhibition de la fixation de l'alpha-bungarotoxine.

3 Mécanismes d'action des anticorps

Les mécanismes d'action des anticorps sont de trois types : blocage du site de fixation de l'acétylcholine (effet de type curare), dégradation accélérée du RACh membranaire, consécutive à un pontage de deux molécules adjacentes par les anticorps qui sont divalents (modulation antigénique), destruction par le complément de la membrane postsynaptique. La perte en RACh peut être évaluée dans des systèmes de culture de muscle embryonnaire de rat ou humain, exposée au sérum des patients. Le RACh est quantifié grâce à une technique de radiomarquage à l'aide d'une toxine, l'alpha-bungarotoxine, qui se fixe spécifiquement sur la sous-unité alpha. L'étude sur culture ne prend en compte que l'effet curare et la modulation antigénique ; l'action du complément n'est pas explorée.

4 Sévérité de la myasthénie

La sévérité de la myasthénie est corrélée à l'importance de la perte en RACh appréciée sur biopsie musculaire. En revanche, le taux d'anticorps n'est que partiellement et inconstam-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

tion et de sélection des thymocytes, conduisant à la génération de cellules autoréactives (normalement éliminées), capables de quitter le thymus. La profonde désorganisation architecturale du thymome, mais également la réduction d'expression des antigènes de classe II du CMH par les cellules épithéliales tumorales pourraient contribuer à perturber la maturation lymphocytaire.

6 Myasthénie séronégative

Pour 10 à 20 % des patients myasthéniques, il n'est pas possible de mettre en évidence des anticorps anti-RACh par la technique d'immunoprécipitation. Ces patients ont une myasthénie dite séronégative (MSN). La MSN se distingue des formes séropositives (MSP) par plusieurs particularités : fréquence élevée des formes oculaires pures (50 % des myasthénies oculaires sont en effet séronégatives), fréquence des formes infantiles, caractère involutif du thymus. Les MSN généralisées (comportant une atteinte ne se limitant pas aux muscles oculaires) ont une expression clinique, une sévérité, et une réponse aux traitements (corticoïdes, immunosuppresseurs) identiques à celle des MSP.

L'effet bénéfique des plasmaphérèses est un argument essentiel en faveur du rôle d'un facteur humoral dans la pathogénie de la MSN. Pour un petit nombre d'entre elles, grâce à des modifications de la technique de dosage faisant appel à d'autres sources de RACh (muscle dénervé, plus riche en RACh, muscle oculaire, lignée TE 671 de rhabdomyosarcome humain), des anticorps anti-RACh sont parfois détectés. Chez la plupart des patients MSN, la biopsie musculaire révèle une perte en RACh, mais une étude a montré que la réduction d'amplitude des potentiels miniatures de plaque n'est pas corrélée à la perte en RACh comme dans les formes séropositives et que le nombre de vésicules d'acétylcholine (quanta) libéré lors de la stimulation nerveuse était abaissé dans plusieurs cas. Des dépôts d'anticorps et de complément au niveau des plaques motrices ont été rapportés par certains auteurs, mais non confirmés par d'autres. Ces constatations plaident en faveur d'une physiopathologie originale.

Le transfert passif à l'animal d'immunoglobulines ou de sérums de patients MSN induit (comme pour celui des patients MSP) un bloc neuromusculaire détecté à l'électromyogramme ; ce résultat suggère la présence dans leur sérum d'un facteur pathogène pour la transmission neuromusculaire. De plus, il a été montré que, chez les animaux injectés : il n'y avait pas de perte en RACh, le RACh n'était pas couplé à des anticorps, il y avait dans 50 % des cas une réduction du nombre de quanta d'acétylcholine, suggérant un désordre présynaptique. Il a par ailleurs été montré dans des modèles *in vitro* de cultures cellulaires que si les sérums de patients MSN ne réduisent pas le nombre de RACh, ils bloquent son fonctionnement : le flux de sodium passant par le canal formé par les différentes sous-unités du RACh est nettement réduit. L'activité inhibitrice est retrouvée dans la fraction déplétée en IgG et copurifiée avec les IgM en chromatographie. Néanmoins, la preuve que des anticorps de classe IgM puissent jouer un rôle pathogène dans la MSN n'a pas été apportée. Le même type de blocage de la fonction « canal » du RACh peut être induit par différentes molécules capables soit d'augmenter le taux intracellulaire d'AMP cyclique (agoniste B2 adrénergique, *calcitonin-gene-related-peptide*), soit d'activer des seconds messagers (lectines). Ainsi est-il concevable que dans la MSN, les anticorps ne soient pas dirigés contre le RACh lui-même, mais contre d'autres cibles qui pourraient comme les molécules citées plus haut perturber son fonctionnement.

Au total, la physiopathologie de la MSN apparaît complexe, probablement non univoque. L'hypothèse d'une cible antigénique différente du RACh est plausible mais mérite confirmation.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

7 Modèle de la myasthénie néonatale

Ce modèle est très précieux car deux hôtes différents, le nouveau-né et sa mère, sont soumis à l'action des mêmes anticorps anti-RACh (d'origine maternelle), ce dont témoigne l'identité chez les deux sujets, le jour de la naissance, du taux et du répertoire des anticorps et de la capacité de leur sérum à réduire le nombre de RACh dans un système de culture. La vulnérabilité de l'enfant et de sa mère aux mêmes anticorps diffère puisqu'il n'existe aucune corrélation entre l'état clinique de la mère et celui de l'enfant (par exemple : mère en rémission et enfant myasthénique ou formule inverse). Le rôle d'anticorps « bloquants », ayant pour effet d'inhiber la fixation de l'alpha-bungarotoxine sur le RACh en présence d'un agoniste cholinergique, le décamétonium, est probable puisque le titre de ces anticorps est significativement corrélé à la survenue et à la gravité de la myasthénie néonatale, mais non aux caractéristiques de la myasthénie maternelle. Par ailleurs, il a été montré que la survenue de la myasthénie néonatale était liée à la présence d'anticorps dirigés contre la forme fœtale du RACh qui diffère de la forme adulte par le fait que la sous-unité epsilon est remplacée par la sous-unité gamma. Le rapport titre d'anticorps anti-RACh fœtal/titre anti-RACh adulte (étudié en immunoprécipitation) est significativement plus élevé chez les mères des enfants présentant une myasthénie néonatale que chez celles ayant un enfant asymptomatique. De plus, dans une forme très particulière de myasthénie néonatale avec atteinte fœtale sévère, se manifestant par une arthrogrypose et un hydramnios (qui indiquent une installation très précoce du syndrome myasthénique), les immunoglobines maternelles bloquent *in vitro* la fonction canalaire du RACh fœtal, mais pas celui du RACh adulte. Ainsi dans le modèle de la myasthénie néonatale, la vulnérabilité du RACh aux anticorps anti-RACh est probablement dépendante de son degré de maturation (RACh fœtal, exprimé chez l'enfant avant la naissance) et de la présence chez la mère d'une population d'anticorps dirigés contre la forme fœtale du RACh.

8 Facteurs déclenchants et/ou prédisposants dans la myasthénie

En dehors du modèle particulier de la myasthénie canine, les syndromes myasthéniques chez l'animal sont induits artificiellement soit par injection d'un RACh étranger (le plus souvent de poisson torpille), soit par transfert d'immunoglobulines de patients myasthéniques. Les facteurs intervenant dans le déclenchement de la myasthénie humaine ne sont pas clairement isolés. Le rôle du thymus, comme site essentiel de l'autosensibilisation, a été discuté plus haut. La place du terrain génétique est importante et complexe. En faveur de celui-ci, s'inscrivent la fréquence des maladies auto-immunes, nettement plus élevée dans la famille du patient myasthénique, et les études des jumeaux monozygotes dont le taux de concordance pour la myasthénie est élevé. Les facteurs génétiques de prédisposition à la myasthénie sont multiples, intervenant à plusieurs niveaux : système HLA, polymorphisme du gène de la chaîne alpha du RACh, polymorphisme des gènes des immunoglobulines et du récepteur antigénique des cellules T. Une autre piste intéressante pour la compréhension du déclenchement et du cours évolutif de la myasthénie fait appel à la théorie du « réseau idiotypique » de Jerne selon laquelle interagissent plusieurs générations d'auto-anticorps. Des anticorps anti-idiotypiques dirigés contre des épitopes de la partie variable des anticorps anti-RACh ont été mis en évidence par Dwyer chez 40 % des patients myasthéniques ; leur titre était inversement proportionnel au taux d'anticorps anti-RACh et plus élevé dans les formes récentes de la maladie. Les mécanismes précis d'une éventuelle régulation idiotypique restent hypothétiques : action sur les lymphocytes producteurs d'anticorps anti-RACh, sur les lymphocytes T, interaction directe avec les anticorps ? Les résultats thérapeutiques favorables obtenus dans la myasthénie à la suite de perfusions d'immunoglobulines peuvent faire discuter un effet sur la régulation

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

3 Auto-antigène et cancer bronchique anaplasique à petites cellules

Un dernier aspect de la physiopathologie concerne les rapports entre le carcinome anaplasique et le désordre auto-immun de la transmission neuromusculaire responsable du tableau clinique et électromyographique. La présence de canaux calciques sur une lignée dérivée du carcinome anaplasique a été démontrée. De plus, les IgG de patients atteints de SMLE inhibent le fonctionnement de ces canaux, en réduisant leur perméabilité au calcium, comme pour les canaux calciques de la terminaison nerveuse. Il existe dans ce système une corrélation chez un patient donné entre la réduction d'amplitude du potentiel moteur enregistré (indice de gravité du SMLE) et la réduction du flux calcique sur les cellules de la lignée cancéreuse induite par son sérum. On peut donc envisager le lien entre la tumeur qui est d'origine neuro-ectodermique et le SMLE : la réponse immunitaire primitivement dirigée contre l'antigène tumoral (canal calcique de la tumeur) induirait secondairement le désordre neuromusculaire (réduction du nombre de canaux calciques de la terminaison nerveuse).

4 Autres aspects

Plusieurs aspects de la physiopathologie des SMLE restent moins clairs :

— le mécanisme du déclenchement du SMLE lorsque celui-ci n'est pas associé à un carcinome anaplasique, car les patients SMLE sans tumeur ne diffèrent pas des formes paranéoplasiques pour les anticorps anti-canaux calciques tant pour leur taux que pour leur cible antigénique (canaux P/Q), ou leurs propriétes fonctionnelles (blocage du flux calcique sur lignées dérivées de carcinome anaplasique) ;

— la présence d'anticorps anti-canaux calciques chez des patients sans SMLE, présentant d'autres syndromes neurologiques paranéoplasiques (encéphalomyéloneuropathies), voire chez des patients sans affection neurologique. Ainsi la spécificité des anticorps anti-canaux calciques est moins grande dans le SMLE que celle des anticorps anti-RACh dans la myasthénie ;

— la diversité des anticorps anti-canaux calciques chez les patients SMLE : en plus des anticorps dirigés contre les canaux P/Q de la jonction neuromusculaire, on détecte chez les patients SMLE (avec ou sans carcinome bronchique) des anticorps contre d'autres types de canaux calciques, en particulier les canaux neuronaux de type N qui ne sont pas exprimés à la jonction neuromusculaire.

B Epidémiologie, expression clinique

Le SMLE est beaucoup plus rare que la myasthénie. On estime que la prévalence de la maladie chez les patients ayant un cancer bronchique anaplasique à petites cellules est d'environ 3 %. La maladie débute après 40 ans, même si dans certains cas sans cancer la maladie est plus précoce. Les hommes sont plus fréquemment atteints et différentes affections auto-immunes sont retrouvées, qu'il y ait cancer ou non (dysthyroïdie, vitiligo, diabète, Biermer). En revanche, ce n'est que dans le cas d'un SMLE paranéoplasique que l'on retrouve d'autres syndromes paranéoplasiques associés : atrophie cérébelleuse, Cushing, sécrétion inappropriée d'ADH. La forme clinique du syndrome myasthénique est particulière, différente de la myasthénie : prééminence de la faiblesse musculaire des membres inférieurs (symptôme inaugural dans 60 % des cas), présence d'une dysautonomie (bouche sèche, impuissance, constipation), abolition des réflexes ostéotendineux, qui peuvent réapparaître après effort. L'atteinte oculobulbaire est habituelle, mais souvent discrète. Le plus souvent, le SMLE précède de plusieurs mois la découverte du cancer. Le pronostic est mauvais en cas de cancer anaplasique (décès pour la plupart des patients, en quelques mois à 2 ans) du fait de l'extension de la tumeur. Il est bien meilleur en l'absence de carcinome.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

III Autres syndromes myasthéniques

Ils sont d'origine non immunitaire.

A Syndromes myasthéniques congénitaux (SMC)

Les SMC sont des affections génétiques responsables d'un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire. Il s'agit d'affections rares dont l'incidence est inconnue, débutant dans l'enfance, voire dans la période néonatale. Plusieurs types ont été décrits sur des bases physiopathologiques à partir de l'analyse morphologique, biochimique et microélectrophysiologique de la synapse neuromusculaire du muscle intercostal des patients. Trois catégories de SMC ont été identifiées :

— les SMC postsynaptiques, de loin les plus fréquents, sont dus à une mutation du RACh (une soixantaine décrite, de transmission autosomique dominante ou récessive, affectant la sous-unité epsilon ou plus rarement alpha), réduisant le nombre ou affectant la fonction du canal ionique du RACh (allongement ou raccourcissement du temps d'ouverture) ;
— le déficit en acétylcholinestérase (enzyme dont la fonction est de dégrader l'ACh libérée dans la fente synaptique), dû à des mutations de la queue collagénique de l'enzyme ; la transmission est récessive ;
— des syndromes présynaptiques de physiopathologie moins claire.

B Syndromes myasthéniques toxiques et iatrogènes

Le botulisme est une toxi-infection, résultant de l'ingestion d'une toxine présente dans des conserves alimentaires mal stérilisées. La toxine, bloquant la libération des vésicules d'ACh, induit un bloc neuromusculaire présynaptique et une dysautonomie. La paralysie, d'installation aiguë, touche en quelques heures les muscles bulbaires, les membres et les muscles respiratoires. Par ailleurs, l'examen révèle une mydriase aréactive, une sécheresse de bouche. Le diagnostic est posé sur le contexte toxique. Plusieurs classes de médicaments induisent un trouble de la transmission neuromusculaire *(tab. 28.3)*. Le plus souvent, ils aggravent une myasthénie préexistante. La pénicillamine induit un syndrome myasthénique avec anticorps anti-RACh. L'arrêt de ce produit ne s'accompagne pas toujours d'une régression totale des troubles ; en cas de persistance du syndrome myasthénique, l'hypothèse d'une myasthénie auto-immune autonome est très vraisemblable.

IV Orientation diagnostique devant un syndrome myasthénique

La démarche diagnostique comporte plusieurs étapes qui, dans la pratique, sont très liées : le diagnostic positif de syndrome myasthénique, le diagnostic étiologique, le diagnostic différentiel.

A Diagnostic positif du syndrome myasthénique

Il faut savoir de principe évoquer le diagnostic devant les symptômes suivants :

— des troubles oculaires : diplopie, ptosis uni ou bilatéral et dans ce cas souvent asymétrique ;
— des troubles « bulbaires » : fausses routes, voix nasonnée, fatigabilité de la mâchoire au cours du repas ;

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

La répétition de l'examen clinique est très précieuse pour mettre en évidence la variabilité des signes et symptômes.

Le diagnostic sera confirmé sur les examens suivants :
— l'examen électrophysiologique permet de mettre en évidence le bloc neuromusculaire. Le nerf moteur est stimulé à la fréquence de 3 Hz ; l'amplitude de la réponse musculaire enregistrée (potentiel moteur) reste normalement stable. En cas de syndrome myasthénique, la perturbation de la transmission neuromusculaire entraîne une diminution de l'amplitude du potentiel moteur, le décrément, qui est significatif au-delà de 10 %. La recherche de bloc doit être effectuée si possible en l'absence de traitement anticholinestérasique, et au niveau de plusieurs troncs nerveux (cubital, facial, spinal). Même dans les meilleures conditions, le bloc peut manquer. Dans ces cas, on pratiquera un examen sur fibre unique qui met en évidence un allongement du jitter (intervalle de temps entre deux potentiels d'action appartenant à la même unité motrice), plus complexe à réaliser, plus sensible mais moins spécifique ;
— test pharmacologique : lorsqu'il y a un signe patent, déficit musculaire, ptosis, ophtalmoplégie, voix nasonnée, il faut tenter de le corriger par l'injection d'une substance anticholinestérasique qui, en empêchant la destruction de l'acétylcholine, restaure la conduction neuromusculaire. Deux produits peuvent être utilisés pour ce test diagnostique : la néostigmine (Prostigmine®), 0,5 mg par voie intramusculaire, dont l'effet n'apparaît qu'après une quinzaine de minutes et se prolonge une heure et le chloride d'édrophonium (Reversol®), qui a remplacé le Tensilon®, administré par voie veineuse en deux temps, d'abord 2 mg, puis la dose restante de 8 mg après une minute ; l'action de ce dernier produit est plus rapide, dès la première minute, mais plus brève, inférieure à 5 minutes.

Une réponse négative à ces tests n'élimine pas le diagnostic. Par ailleurs, dans le SMLE et dans certains syndromes myasthéniques congénitaux, l'effet des anticholinestérasiques est moins concluant.

Les dosages d'anticorps ne s'appliquent qu'aux syndromes myasthéniques auto-immuns.

B Diagnostic étiologique du syndrome myasthénique

La myasthénie (myasthenia gravis) est de loin le plus fréquent des syndromes myasthéniques.

Parmi les arguments en faveur de cette étiologie certains ont valeur d'orientation :
— le terrain : adulte jeune, de sexe féminin ;
— la prépondérance des signes oculobulbaires ;
— la réponse franche aux anticholinestérasiques.

D'autres ont valeur de certitude :
— la présence d'un thymome, mis en évidence sur le scanner thoracique ;
— la présence d'anticorps anti-RACh (80 à 90 % des patients), qui sont spécifiques de la maladie.

L'absence d'anticorps anti-RACh ne permet en aucun cas de rejeter le diagnostic de myasthénie. Dans ce cas, le diagnostic sera établi sur la cohérence des données cliniques (tableau identique à celui des formes avec anticorps), la positivité du test au Reversol®, la présence d'un bloc neuromusculaire. Tous ces éléments peuvent manquer ; le diagnostic est alors difficile.

Le syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton doit être évoqué devant les arguments suivants :
— survenue chez un homme de plus de 40 ans, fumeur ;

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

est fréquente, parfois fluctuante, voire régressive : mais on retrouve tant à l'interrogatoire qu'à l'examen clinique des signes d'atteinte du système nerveux central (signes cérébellovestibulaires avec troubles de l'équilibre, nystagmus, ataxie, troubles sensitifs, baisse de l'acuité visuelle par atteinte du nerf optique, syndrome pyramidal), alors que dans la myasthénie, l'atteinte n'est que musculaire. En pratique, une exploration radiologique cérébrale (scanner ou mieux IRM) s'impose devant une ophtalmoplégie isolée récente inexpliquée ;

— l'ophtalmopathie de la maladie de Basedow comprend une ophtalmoplégie. L'existence d'une exophtalmie, la modification du volume des muscles oculaires, détectée au scanner ou à l'IRM, et la mise en évidence d'une anomalie du bilan thyroïdien permettront de poser le diagnostic. Myasthénie et maladie de Basedow avec ophtalmopathie peuvent coexister chez le même patient ;

— une myopathie oculaire, lorsque l'évolution est lentement progressive. L'association de l'ophtalmoplégie à des troubles de phonation, de déglutition, ou à une faiblesse musculaire des membres est également possible dans ce groupe d'affections. L'importance de la limitation des mouvements oculaires, contrastant avec l'absence de diplopie, l'évolution progressive sans fluctuations s'inscrivent en faveur de l'origine myopathique. Une atteinte plurisystémique (surdité, bloc de conduction cardiaque, neuropathie, ataxie cérébelleuse) est évocatrice d'une myopathie mitochondriale qui peut débuter à tout âge. La myopathie oculopharyngée est plus rare, de début tardif (après 40 ans) et de transmission autosomique dominante (alors que les mitochondriopathies sont souvent sporadiques). En définitive, la biopsie musculaire permettra d'établir le diagnostic de myopathie mitochondriale (présence de fibres surchargées en mitochondries, appelées *ragged red fibers*) ou de myopathie oculopharyngée (vacuoles bordées en microscopie optique et tubulofilaments de 8,5 nm de diamètre en microscopie électronique).

Devant des troubles pharyngolaryngés au premier plan, on discutera une pathologie du tronc cérébral, ischémique (surtout chez le patient âgé), tumorale, malformative (anomalie de la charnière cervico-occipitale). L'IRM cérébrale s'impose au moindre doute. Une sclérose latérale amyotrophique est également envisagée : en faveur de cette étiologie, on retiendra la présence de fasciculations, d'une amyotrophie, d'une atteinte pyramidale, l'aspect de dénervation à l'EMG.

V Thérapeutiques

A Données générales

Quelle que soit l'étiologie du syndrome myasthénique, il faut apprécier la gravité de l'affection, en pratiquant un score myasthénique *(tab. 28.4)* et une détermination de la capacité vitale.

Les éléments de gravité sont les suivants :

— troubles de déglutition avec fausses routes ;

— atteinte marquée des muscles respiratoires : dyspnée, réduction de la capacité vitale de plus de 40 % ;

— score myasthénique au-dessous de 50 sur 100.

Pour la myasthénie et le syndrome de Lambert-Eaton, une association à une autre maladie auto-immune sera recherchée systématiquement *(tab. 28.2)*. Le dysfonctionnement thyroïdien est le plus fréquemment retrouvé.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

B Autres mesures thérapeutiques

Elles dépendront du type de syndrome myasthénique.

1 Moyens thérapeutiques

Les moyens thérapeutiques dont on dispose sont variés.

a Traitements symptomatiques

Les anticholinestérasiques seront toujours utilisés, permettant d'améliorer transitoirement la performance musculaire. Deux anticholinestérasiques sont disponibles par voie orale : la pyridostigmine (Mestinon®), dont l'action est d'environ 4 heures, et l'ambénonium (Mytélase®) dont l'effet est un peu plus long (4 à 6 heures). La posologie quotidienne est recherchée par tâtonnement, en débutant par des doses faibles, bien réparties dans la journée, en dehors des repas (30 min à 1 h avant). Une adaptation individuelle est utile en fonction de l'activité du patient, des moments de plus grande fatigabilité. En cas de troubles de déglutition au réveil, la forme retard du Mestinon®, administrée au coucher, est utile (durée d'action de 8 à 10 heures). Il n'est généralement pas souhaitable d'associer différents anticholinestérasiques du fait de l'intrication de leur métabolisme. Les anticholinestérasiques peuvent avoir des effets désagréables de type « muscarinique », avec diarrhées, douleurs abdominales, hypersalivation, hypersécrétion bronchique, sueurs et « nicotinique », avec fasciculations musculaires, crampes, voire aggravation de la faiblesse musculaire. Ces inconvénients sont souvent améliorés par la réduction des doses et/ou l'adjonction de produits atropiniques (Génatropine®). Chez des patients dont la myasthénie se décompense, une hausse importante des doses d'anticholinestérasiques est non seulement inefficace, mais nuisible, conduisant dans les cas extrêmes à la crise cholinergique : hypersécrétion bronchique, accentuation de la faiblesse musculaire, en particulier des muscles respiratoires.

Les mesures de réanimation sont essentielles. C'est avant tout grâce à elles que la mortalité de la myasthénie a chuté depuis 30 ans.

b Traitements intervenant sur le système immunitaire

Certains ont un effet immunomodulateur à long terme :

— la thymectomie permet l'exérèse d'un thymome, mais elle donne également des résultats intéressants chez le sujet jeune qui présente habituellement une hyperplasie thymique. Si cette intervention n'est jamais une urgence, elle semblerait plus efficace dans les deux premières années de la maladie. La thymectomie ne doit être pratiquée que par des équipes chirurgicales ayant l'habitude de ce geste, encadrées d'anesthésistes connaissant bien les précautions à prendre chez ces patients fragiles (contre-indications des curarisants, surveillance postopératoire en unité de soins intensifs). Le bénéfice de la thymectomie est inconstant et retardé, de 6 mois à plusieurs années ;

— la corticothérapie et les immunosuppresseurs sont utilisés dans les formes sévères de myasthénie ;

— la prednisone (Cortancyl®) est débutée à la dose initiale de 1 mg/kg pendant 4 à 6 semaines, puis réduite progressivement (schéma habituel : 1/2 mg/kg à la fin du 4e mois, 1/4 mg/kg au bout de 9 mois). Par la suite, la réduction sera plus lente, en fonction de l'équilibre de la maladie. La mise en route de la corticothérapie doit s'effectuer en milieu hospitalier, car une aggravation survient dans les 2 premières semaines du traitement, chez environ la moitié des patients. Après, la réponse est rapide, intervenant avant la fin du 1er mois. Une rémission ou une amélioration significative sont obtenues chez 70 à 90 % des patients. Le traitement doit être maintenu dans la plupart des cas plusieurs années. Les effets secondaires sont fréquents, ce

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

d'autant que le traitement est prolongé : risque infectieux, prise de poids, diabète, hypertension, ulcère, déminéralisation ;

— l'immunosuppresseur de référence dans la myasthénie est l'azathioprine (Imurel®), prescrit chez l'adulte à la dose initiale de 2 à 3 mg/kg, soit habituellement 150 mg, la première année, puis réduit à 100 mg au bout de 1 an, 50 mg après 2 ans. L'effet est toujours retardé (6 semaines à 3 mois). Une réponse satisfaisante est notée chez 70 à 90 % des patients. Les effets secondaires hématologiques (leucopénie), digestifs (hépatite, diarrhée), sont facilement détectés par une surveillance clinique et biologique (NFS, transaminases) et se corrigent habituellement à la réduction des doses. Une réaction générale, immunoallergique (fièvre, éruption cutanée), survenant souvent dès les premiers jours du traitement, est plus rare mais elle oblige à interrompre définitivement le traitement. La grossesse est formellement contre-indiquée (contraception obligatoire). Le risque de lymphome est très faible. D'autres immunosuppresseurs sont efficaces dans la myasthénie, cyclophosphamide, ciclosporine, mais leurs effets secondaires sérieux en limitent l'indication.

Pour les formes sévères, quel traitement choisir en première intention : prednisone ou aziathioprine ? Le choix est difficile, car l'efficacité des deux produits en termes de pourcentages d'amélioration est identique. Néanmoins, le nombre de rechutes est plus élevé avec la prednisone. L'association corticoïdes-azathioprine améliore souvent les patients qui répondent mal à l'une ou l'autre des thérapeutiques. Par ailleurs, les corticoïdes peuvent être prescrits dans les 2 ou 3 premiers mois d'un traitement par azathioprine, permettant d'attendre l'effet retardé de ce dernier produit.

Deux types de traitements immunorégulateurs à court terme sont utiles dans les poussées sévères :

— les plasmaphérèses : 2 à 3 séances sur 7 à 10 jours permettent l'épuration des anticorps pathogènes ;
— les immunoglobulines G intraveineuses (IgG IV), à la dose de 0,4 g/kg/j sur 3 à 5 jours.

L'efficacité des deux thérapeutiques est semblable au 15e jour. Les IgG IV ont deux avantages sur les plasmaphérèses : elles induisent moins de complications sérieuses et ne sont pas contre-indiquées en cas d'infection. De toute façon, l'effet de ces traitements n'est que transitoire : on devra toujours les associer à un traitement de fond (corticothérapie ou azathioprine).

2 Stratégie thérapeutique pour la myasthenia gravis

Trois paramètres principaux permettent de l'établir :
— l'âge : 40 ans est une ligne de partage relative mais utile ;
— la sévérité de la myasthénie : troubles de déglutition, troubles respiratoires, important retentissement socioprofessionnel ;
— l'existence d'un thymome.

En pratique, l'attitude suivante est préconisée *(tab. 28.5)* :
— pour tous les patients : anticholinestérasiques et respect des contre-indications médicamenteuses ;
— en cas de thymome (ou de suspicion de celui-ci), la thymectomie est systématique, complétée, si la tumeur est invasive, par une radiothérapie avec éventuellement chimiothérapie complémentaire ;
— la thymectomie est indiquée dans la forme généralisée, même légère, du sujet jeune jusqu'à 40 ans. Au-delà, elle est beaucoup plus discutée ;
— si la myasthénie est sévère, la corticothérapie ou l'azathioprine seront utilisées. On prescrira plutôt l'aziathioprine chez le sujet âgé, qui est un candidat potentiel aux complications de la prednisone (HTA, diabète, décalcification) ; la prednisone sera

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 28.5 – Stratégie thérapeutique dans la *myasthenia gravis*.

Les paramètres : thymome, sévérité, âge
Toujours : anticholinestérasiques, respect des contre-indications médicamenteuses *(tab. 28.3)*
Si thymome : thymectomie + si caractère invasif : radiothérapie
Forme généralisée du sujet jeune (jusqu'à 40-45 ans), même si légère : thymectomie
Forme sévère et/ou invalidante :
– corticoïdes (plutôt sujet jeune), azathioprine (plutôt sujet âgé)
– association corticoïdes + azathioprine : si inefficacité d'un seul médicament
En cas de poussée sévère (fausses routes, troubles respiratoires) :
– mesures de réanimation : sonde gastrique, ventilation
– plasmaphérèses, immunoglobulines G intraveineuses
– relais par corticothérapie et/ou azathioprine

souvent préférée chez le sujet jeune, pour lequel on voudra éviter le risque de lymphome et autoriser éventuellement une grossesse. De toute façon une réponse incomplète à l'un de ces traitements conduira à les associer. En cas de poussée aiguë avec troubles respiratoires et/ou gros troubles de déglutition, le transfert en réanimation s'impose pour assurer la ventilation et l'alimentation (sonde gastrique). Les échanges plasmatiques ou les IgG IV seront très utiles pour passer le cap aigu.

Certains cas sont particuliers :

— les *formes séronégatives :* la stratégie thérapeutique est dans l'ensemble identique pour les formes généralisées à celle utilisée pour les formes avec anticorps, avec une réponse comparable aux formes séropositives pour les corticoïdes, les immunosuppresseurs, les plasmaphérèses et les IgG IV. La thymectomie est plus discutée ;

— les *formes oculaires pures :* la réponse aux anticholinestérasiques est souvent médiocre. Si l'ophtalmoplégie est très gênante, une corticothérapie à la dose initiale de 1/2 mg/kg est utile ;

— *grossesse et myasthénie néonatale :* la grossesse déséquilibre la myasthénie qui peut d'ailleurs débuter à cette occasion. Les 3 premiers mois et le post-partum sont les phases les plus délicates, celles où l'aggravation survient le plus fréquemment. Une grossesse ne sera donc autorisée qu'en cas de myasthénie assez légère. La surveillance très attentive de la maladie et l'adaptation thérapeutique seront impératives. Le dépistage de la myasthénie néonatale sera effectué au cours de la grossesse (recherche d'un hydramnios qui ferait craindre une myasthénie fœtale), et dans les 3 jours qui suivent la naissance, car le début est parfois retardé. Les troubles de déglutition et la détresse respiratoire doivent être dépistés chez le nouveau-né : alimentation prudente et surveillée, passage dans une unité de soins intensifs au moindre trouble pharyngé et/ou respiratoire.

3 Traitement du SMLE

Le traitement comporte des produits améliorant la libération d'acétylcholine : la guanidine du fait de sa toxicité hématologique et rénale est remplacée par la diaminopyridine (DAP), mieux tolérée (dose de 30 à 100 mg/j), répartie en 3 prises quotidiennes. La DAP est contre-indiquée en cas de comitialité active. Les anticholinestérasiques ont un effet moindre que dans la myasthénie, mais ils méritent d'être essayés en complément. Comme pour la myasthenia gravis, les traitements immunorégulateurs sont indiqués dans les formes sévères : les plasmaphérèses, les IgG IV, la corticothérapie et/ou l'azathioprine sont efficaces. Le traitement de la tumeur bronchique est impératif (exérèse, radiothé-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

rapie, chimiothérapie). Le pronostic est mauvais en cas de cancer anaplasique (décès pour la plupart des patients, en quelques mois à 2 ans, du fait de la tumeur elle-même). L'évolution de la tumeur et du syndrome myasthénique sont parallèles : la rechute du syndrome myasthénique indique habituellement une récidive tumorale.

4 Traitement des SMC

Les anticholinestérasiques ne sont pas toujours efficaces (en particulier pour le déficit en acétylcholinestérase et le syndrome du « canal lent »). La quinidine a donné des résultats très encourageants dans le SMC de type « canal lent », en normalisant le temps d'ouverture du canal. Elle est bien entendu formellement contre-indiquée dans tous les autres cas.

Ouvrages de référence

Eymard B, Berrih-Aknin S. Rôle du thymus dans la physiopathologie de la myasthénie. Rev Neurol 1995 ; 151 : 6-15.

Eymard B, Chillet P. Myasthénie auto-immune : données physiopathologiques récentes. Presse Med 1997 ; 26 : 872-9.

Gajdos P, Chillet P, Clair B, Goulon-Goeau C, Raphael JC. Traitement de la myasthénie. Rev Neurol 1997 : 91-105.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Médecine interne

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Introduction

La médecine interne a une vocation « naturelle » à traiter des maladies systémiques, ce d'autant qu'elles sont d'origine auto-immune et qu'elles comportent une atteinte multi-viscérale.

Là encore, nous avons insisté sur les connectivites essentielles. Les auto-anticorps ont exceptionnellement une spécificité absolue. Seules les maladies auto-immunes « de système » sont consignées, sans considérer les pathologies auto-immunes « d'organe » (diabète, thyroïdite, hépatite...), dans cette grille diagnostique biologique, pratique en immunologie clinique *(tab. 1)*.

Tableau 1 – Auto-anticorps : principales spécificités en pathologie systémique.

Anticorps	**Maladie** (spécificité relative)
Anti-DNA double brin, anti-Sm	Lupus systémique
Anti-RNP	Syndrome de Sharp
Anti-SSA (Ro), anti-SSB (La)	Lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren
Anti-centromères	Sclérodermie type CREST
Anti-Scl70	Sclérodermie diffuse
Anti-JO1, anti-PM/Scl	Polymyosite
Anti-cardiolipine, anti-coagulant, anti-β2gp1	Syndrome des antiphospholipides
Anti-cytoplasme des PNN (ANCA anti-pr3)	Syndrome de Wegener
Anti-membrane basale	Syndrome de Goodpasture

La pathologie vasculaire inflammatoire fait l'objet d'une revue exhaustive dans le livre de pathologie vasculaire de la collection ; nous nous sommes donc limités à la maladie de Horton, à cause de sa fréquence, aux vascularites liées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires, comme modèle conceptuel, et à l'étrange vasculopathie de la maladie de Behçet.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 29

Lupus érythémateux systémique

Zahir Amoura, Thomas Papo, Jean-Charles Piette

I Physiopathologie

Véritable archétype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organes, le lupus systémique (LES) est caractérisé sur le plan clinique par une atteinte multiviscérale, et sur le plan biologique par la présence quasi constante d'anticorps dirigés contre des auto-antigènes nucléaires. Même si la cause du LES reste à ce jour inconnue, un schéma physiopathologique simple a progressivement émergé *(fig. 29.1)* et permet de comprendre une partie des manifestations cliniques et biologiques du LES. On peut très schématiquement résumer la physiopathologie du LES par la production d'auto-anticorps qui vont, *in fine*, directement ou par l'intermédiaire de complexes immuns médier des effets tissulaires pathogènes responsables des manifestations cliniques.

L'origine du LES est multiple et fait intervenir des facteurs hormonaux, environnementaux, génétiques et immunologiques.

A Facteurs hormonaux

Avec un sex-ratio de 9/10, le LES est une maladie à nette prédominance féminine avec une prévalence maximale de la maladie dans la période d'activité génitale. Le rôle des hormones sexuelles a été étudié dans le déclenchement initial et la survenue de poussées du LES. Plusieurs arguments plaident pour un rôle délétère des œstrogènes. Des récepteurs cellulaires pour les œstrogènes ont été identifiés sur les lymphocytes B et T, les NK et les monocytes. Chez la souris hybride F1 entre New-Zealand Black et New-Zealand White (BxW F1), les femelles ont un lupus beaucoup plus sévère que les mâles. La survie des BxW F1 est augmentée considérablement si on administre un traitement anti-œstrogène avant 4 semaines. Chez la femme, la grossesse et la contraception orale contenant des œstrogènes sont des circonstances aggravantes du LES mal contrôlé. Certaines observations de LES masculin au cours du syndrome de Klinefelter (caryotype XXY) s'accompagnent de taux élevé d'œstrogènes urinaires. La contraception orale par acétate de cyprotérone à fort pouvoir anti-œstrogène diminue le nombre de poussées de la maladie lupique. A l'inverse, un rôle protecteur des hormones mâles a été avancé. La castration avant la puberté des mâles BxW F1 accroît la sévérité du lupus et augmente la mortalité. L'administration *in vivo* de testostérone aux femelles BxW F1 réduit la production des anticorps anti-ADN double brin. Un effet similaire a été rapporté chez un patient atteint d'une maladie de Klinefelter qui avait développé un LES. L'effet *in vitro* de la testostérone sur les cellules mononucléées du sang circulant des patients lupiques a été étudié. La culture des cellules en présence de testostérone entraînait une diminution de la produc-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

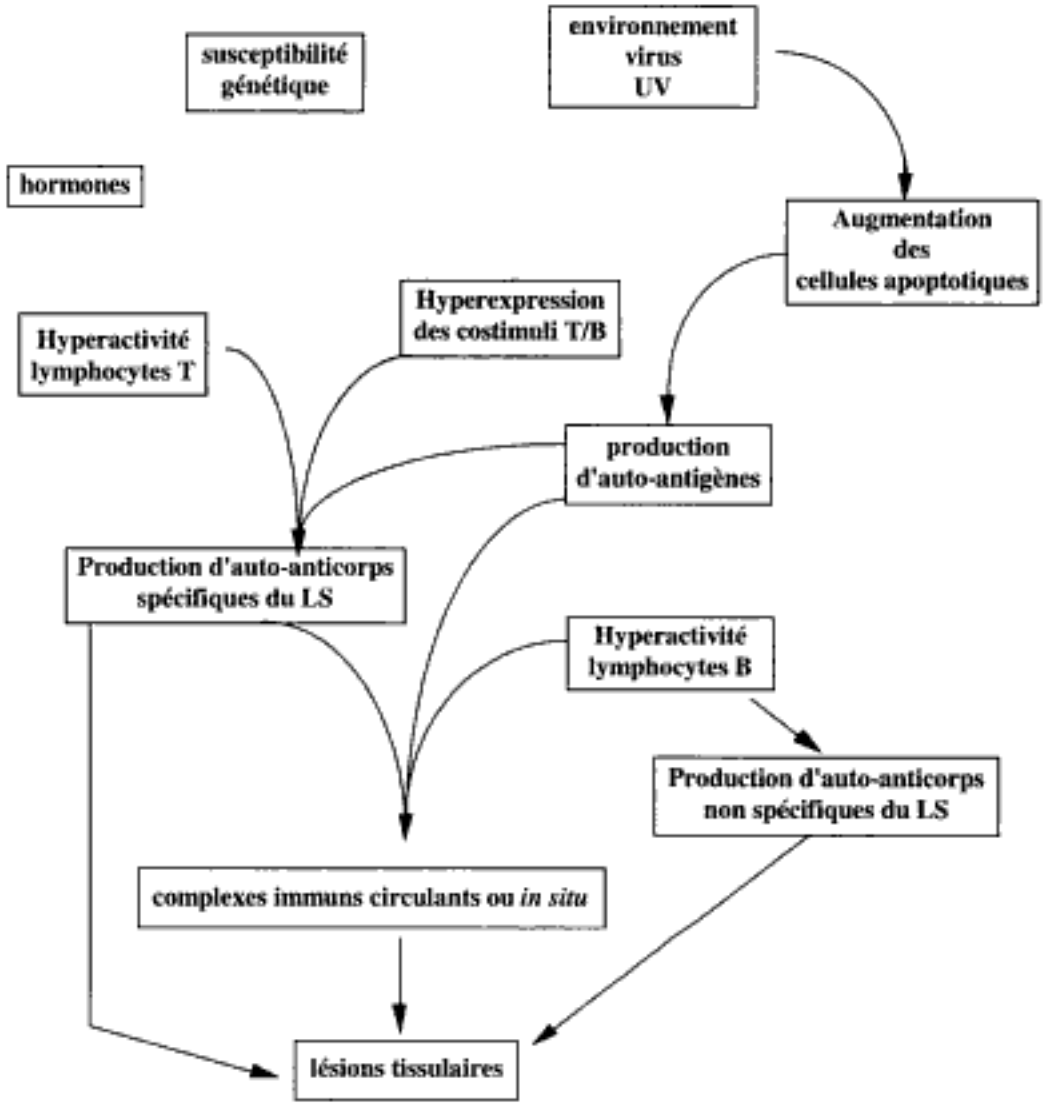


Figure 29.1 – Physiopathologie du lupus systémique.

tion des anticorps anti-ADN mais aussi dirigés contre d'autres antigènes. Cet effet *in vitro* semble lié à l'inhibition de la production monocytaire d'IL-6.

B Facteurs environnementaux

1 Virus

Les infection virales ont été longtemps incriminées dans la physiopathologie de la maladie lupique. Chez la souris, plusieurs virus, notamment des rétrovirus (virus à ARN de type C), sont capables d'induire des glomérulonéphrites avec dépôts d'immunoglobulines. Il existe des analogies de structure entre certains antigènes majeurs du lupus (Sm, SSA, RNP) et des protéines virales. Enfin des liens épidémiologiques existent entre certaines infections virales (notamment à virus d'Epstein-Barr) et le LES. Malgré la multitude des publications, les arguments en faveur du rôle des infections virales dans le déclenchement de la maladie lupique sont restés jusqu'à ce jour indirects.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

2 Ultraviolets

L'exposition solaire est un facteur de risque majeur du déclenchement de la maladie et des poussées lupiques. La photosensibilité fait partie des 11 critères de classification du LES proposés par le Collège américain de rhumatologie. L'exposition aux UV accélère la maladie et accroît la mortalité chez les modèles de souris lupiques. Les kératinocytes en culture soumis à une irradiation par UVB expriment SSA, un antigène majeur du lupus à leur surface. Il est intéressant de noter que l'irradiation par UVB provoque la mort cellulaire programmée des kératinocytes avec regroupement au sein des cellules en apoptose du nucléosome et des antigènes SSA, SSB et sn RNP.

3 Facteurs génétiques

Le terrain génétique joue un rôle prépondérant dans l'émergence du LES. Chez la souris, la survenue de modèles de lupus sur des fonds génétiques déterminés plaide en faveur du terrain immunogénétique. Chez l'homme, des données épidémiologiques permettent de préciser le rôle du terrain immunogénétique dans le LES. La fréquence des formes familiales est estimée entre 10 et 20% des LES. Il existe une augmentation des formes familiales en cas de lupus masculin. La concordance clinique du LES chez les jumeaux monozygotes est estimée entre 25 et 60%. L'appartenance préférentielle des patients atteints de LES à certains groupes HLA de classe II (HLA-DR2 et DR3) est non confirmée par les études récentes. En revanche, il semble que la présence de certains auto-anticorps soit associée avec certains allèles du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Le LES est associé avec certains déficits génétiques en protéines du complément dont les gènes sont liés au CMH, comme le C2 ou le C4. L'association du LES avec des déficits en C1r, C1s, C5 ou C8, dont les gènes ne sont pas liés au CMH, suggère que le LES est lié à plusieurs gènes. Plus récemment, l'étude du polymorphisme de certains gènes comme celui des récepteurs pour le fragment Fc de certaines sous-classes d'immunoglobulines semble montrer des associations préférentielles entre l'émergence d'un LES ou de certaines formes cliniques de LES (atteinte rénale).

C Facteurs immunologiques

A côté des facteurs clairement génétiques, il existe des facteurs dont l'origine est inconnue, probablement multifactorielle (génétique, liée à l'environnement, hormonale), qui aboutissent à une production accrue d'auto-anticorps.

1 Hyperactivation des lymphocytes B

De nombreuses études chez la souris et chez l'homme laissent penser que les LB lupiques sont hyperactivés *in vivo*. Il est impossible de dresser une liste exhaustive des facteurs conduisant à cette activation, aussi nous limiterons-nous à quelques exemples. L'IL-10 est très élevée au cours du LES et une partie de cette production provient de LB CD5+, ce qui par une boucle autocrine entraîne une expansion de ces LB. L'IL-6 est un activateur polyclonal des LB et des taux élevés ont été rapportés au cours du LES. Le nucléosome est capable d'induire la sécrétion d'IL-6 par les LB et de stimuler la production d'auto-anticorps.

2 Hyperactivation des lymphocytes T

Au cours du développement de la maladie lupique dans des modèles murins, il a été montré qu'il existait un nombre croissant de LT CD4+, avec un répertoire Vβ hétérogène, ce qui témoigne d'une activation polyclonale T. Lors des poussées de LES chez l'homme, il existe une expansion polyclonale T lors des poussées.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

3 Coopération B-T

Le récepteur CD40 est présent sur les LB activés et sert de costimulant dans la coopération TCD4/LB. Les LT CD4+ activés expriment le ligand de CD40 (CD40L). Il existe une expression accrue et prolongée de CD40L sur les LT CD4+ des souris et des patients lupiques. L'utilisation d'un anticorps anti-CD40L bloque le développement de la glomérulonéphrite lupique chez la souris BxW F1.

4 Production d'auto-antigènes immunogènes

Au cours du LES, deux mécanismes, non exclusifs, sont responsables de la synthèse d'auto-anticorps : d'une part l'activation polyclonale, qui est responsable d'une production d'anticorps non spécifiques, et d'autre part la production d'anticorps de haute affinité dont la sélection est gouvernée par l'antigène (comme les anticorps anti-ADN double brin, par exemple). Les facteurs qui favorisent l'immunogénicité des auto-antigènes majeurs du LES – nucléosome et ses composants individuels (ADN double brin et histones), SSA, Sm – sont actuellement inconnus. L'analyse des anticorps anti-ADN double brin a montré qu'ils possédaient toutes les caractéristiques d'une réponse immunitaire déclenchée par un antigène : expansion clonale, commutation de classe, production d'IgM puis d'IgG et mutations somatiques. Des arguments tirés de l'analyse des cinétiques de production des auto-anticorps chez la souris lupique suggèrent que c'est le nucléosome, sous-unité fondamentale de la chromatine, qui est l'antigène responsable de la production d'anti-ADN natifs au cours du LS. Il est intéressant de noter que le nucléosome est produit par activation des endonucléases au cours de la mort cellulaire programmée.

Quels sont les mécanismes permettant de rendre le nucléosome immunogénique ? Une production accrue d'auto-antigènes et/ou la persistance de clones T autoréactifs ont été évoquées comme pouvant être à l'origine de la rupture de tolérance vis-à-vis des auto-antigènes nucléaires. Cette hypothèse était d'autant plus séduisante que la mort cellulaire programmée est altérée au cours du lupus murin. Les souris *lpr* et *gld* développent des auto-anticorps et une glomérulonéphrite lupique. Les bases moléculaires de ces défauts génétiques correspondent à des mutations des gènes codant pour la protéine Fas (souris *lpr*) et Fas-ligand (souris *gld*), la protéine Fas signalant la mort cellulaire : il y a un défaut d'apoptose et une accumulation de cellules autoréactives. Les souris transgéniques pour un gène « protecteur » de l'apoptose, Bcl-2, ont des anticorps anti-ADN et antihistones et développent une glomérulonéphrite. Malgré l'existence de ces modèles murins convaincants, il n'existe pas actuellement d'argument définitif pour une anomalie déterminante de l'apoptose dans le lupus humain. En revanche, la reconnaissance des cellules apoptotiques semble déficiente au cours du LES, ce qui entraîne la persistance de cellules apoptotiques. Ces cellules contiennent les auto-antigènes majeurs du lupus. Il a été montré qu'au sein des corps apoptotiques, ces auto-antigènes sont susceptibles de subir des modifications qui les rendent immunogéniques.

5 Epitopes cryptiques et *epitope spreading*

Le processus responsable de l'auto-immunisation initiale au cours du LES pourrait se faire par l'intermédiaire d'une production accrue d'épitopes cryptiques. Ce concept a été proposé initialement par le groupe d'Eli Sercaz qui a démontré qu'au sein d'un antigène certains épitopes (dits immunodominants) étaient fréquemment présentés aux lymphocytes T alors que d'autres (appelés épitopes cryptiques) ne le sont pratiquement pas. Les peptides cryptiques, qui sont peu ou pas générés par les cellules présentatrices d'antigène (APC), n'ont jamais la possibilité de déléter ou d'anergiser les lymphocytes T autoréactifs. Les LT autoréactifs spécifiques de ces peptides cryptiques sont présents et peuvent donc être stimulés si ces peptides sont présentés par les APC. Or, on sait que certaines circons-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Les panniculites et le lupus bulleux sont rares.

2 Manifestations rhumatologiques

Souvent inaugurales, elles sont presque constantes et figurent volontiers au premier plan du tableau clinique : parfois simples arthromyalgies, plus souvent arthrites vraies (75 %). Ces arthrites peuvent évoluer sur un mode variable :

— oligo ou polyarthrite aiguë fébrile, bilatérale et symétrique, accompagnant ou non une poussée viscérale ;
— arthrite subaiguë ;
— plus rarement arthrite chronique.

Les articulations les plus fréquemment atteintes sont les métacarpophalangiennes, les interphalangiennes proximales, le carpe, les genoux et les chevilles. Les déformations des mains sont rares et alors réductibles (rhumatisme de Jaccoud). Les radios ne montrent pas de destructions ostéocartilagineuses, à la différence de la polyarthrite rhumatoïde, sauf parfois au niveau des articulations temporomandibulaires. Plus rarement, on peut observer des ténosynovites ou des arthrites septiques. Les ruptures tendineuses et les ostéonécroses aseptiques sont favorisées par la corticothérapie. Les atteintes musculaires sont beaucoup plus souvent provoquées par les corticoïdes que par le lupus ; cependant, le diagnostic différentiel avec une polymyosite ou une dermatomyosite est parfois difficile.

3 Manifestations rénales

Elles ont une importance pronostique majeure. Leur fréquence, estimée sur les paramètres biologiques usuels, est comprise entre 35 et 55 % ; elle est beaucoup plus élevée si l'on se fonde sur les données de l'histologie couplée à l'immunofluorescence. L'atteinte rénale survient en règle dans les cinq premières années d'évolution.

L'étude histologique montre des lésions principalement glomérulaires, mais aussi tubulo-interstitielles et parfois vasculaires qui coexistent fréquemment sur une même biopsie. On distingue les lésions actives, susceptibles de régresser sous traitement, et les lésions inactives irréversibles, faisant chacune l'objet d'un indice quantitatif. La classification de l'OMS (modifiée en 1995) reconnaît 6 classes :

— glomérule normal en microscopie optique (classe I) : cet aspect est rare ;
— glomérulonéphrite mésangiale pure (classe II) : le mésangium est le siège de dépôts immuns et parfois d'une hypercellularité. La traduction biologique est modeste ou absente, le pronostic spontané généralement favorable ;
— glomérulonéphrite segmentaire et focale (classe III) : en plus des aspects précédents, on observe en microscopie optique des lésions nécrotiques et prolifératives d'une partie des capillaires de moins de 50 % des glomérules. Les dépôts immuns sont présents, en quantité modérée, dans les capillaires de nombreux glomérules. La traduction biologique se limite souvent à une protéinurie modérée avec une hématurie microscopique. Un syndrome néphrotique est présent dans 30 % des cas. L'évolution ultérieure vers une forme diffuse n'est pas exceptionnelle ;
— glomérulonéphrite proliférative diffuse (classe IV) : c'est la forme la plus fréquente et la plus grave. Histologiquement, les lésions élémentaires sont identiques à celles de la forme précédente, mais elles sont plus marquées et la majorité des glomérules sont touchés à des degrés divers : nécrose, prolifération des cellules mésangiales et endothéliales, dépôts endomembraneux responsables du classique aspect en *wire-loop* des capillaires. La prolifération épithéliale, donnant naissance à des croissants extracapillaires, est un signe de gravité. L'étude en immunofluorescence révèle l'abondance et la diffusion extrêmes des dépôts granuleux d'IgG, IgM, IgA, C1q, C3 et C4. Cette atteinte endocapillaire proliférative diffuse se traduit par une protéinurie franche, et souvent

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

par un syndrome néphrotique impur associant hématurie microscopique, HTA et insuffisance rénale. Sous l'influence du traitement, les lésions actives sont susceptibles de régresser ;
— glomérulonéphrite extramembraneuse (classe V) : la paroi des capillaires glomérulaires est épaissie de façon diffuse et régulière par des dépôts immuns. Selon les cas, ces lésions peuvent exister de façon isolée (classe Va), ou bien s'associer à des lésions de type classe II (classe Vb). Quand les lésions prolifératives sont absentes ou modestes, le tableau clinique est généralement celui d'un syndrome néphrotique avec hématurie microscopique inconstante, sans HTA ni insuffisance rénale ;
— sclérose glomérulaire (classe VI).

Quand la néphropathie lupique aboutit malgré le traitement à une insuffisance rénale terminale, l'évolutivité du lupus tend à diminuer. Les taux de survie en hémodialyse sont satisfaisants, les récidives de néphropathie lupique après transplantation rares.

4 Manifestations neurologiques

Elles concernent essentiellement le système nerveux central et revêtent une signification souvent péjorative. L'individualisation du syndrome des antiphospholipides a bouleversé la prise en charge de ces patients, en permettant la disctinction entre deux types de phénomènes vasculaires aux conséquences thérapeutiques très différentes : thrombose luminale pure, liée à la présence d'anticorps antiphospholipide et qui nécessite un traitement anticoagulant, et inflammation pariétale, qui réalise une vascularite à traiter par corticoïdes voire immunosuppresseurs. Leur expression clinique est très variable (30-60 %) :
— crises comitiales généralisées ou focalisées, pouvant précéder les autres manifestations de plusieurs années, et posant alors le problème diagnostique d'un lupus induit par les anticomitiaux ;
— manifestations centrales déficitaires, d'installation plus ou moins rapide : hémiplégie par atteinte encéphalique voire paraplégie par myélite transverse ;
— une méningite lymphocytaire aseptique ne peut être attribuée à la maladie lupique qu'après avoir éliminé une surinfection opportuniste, notamment tuberculeuse ou mycotique, ou une toxicité médicamenteuse (certains AINS, immunoglobulines polyvalentes) ;
— plus rarement : chorée, troubles de conscience, syndromes encéphalitiques graves, paralysie des nerfs crâniens, neuropathie périphérique ;
— les migraines, fréquentes et parfois richement accompagnées, ne doivent pas être confondues avec une manifestation organique.

En dépit de l'apport de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire, les mécanismes responsables de l'atteinte neurologique centrale du LES restent parfois difficiles à désintriquer. La place des phénomènes thrombotiques artériels, voire veineux, est cependant devenue primordiale et supplante largement l'exceptionnelle vascularite cérébrale lupique. Certains accidents ischémiques ne sont pas liés à une thrombose *in situ* mais à des embolies d'origine valvulaire cardiaque, en particulier quand le LES s'associe à un syndrome des antiphospholipides.

Les troubles psychiques sont fréquents (20 % des cas) et peuvent comporter un risque suicidaire : troubles de l'humeur (dépression, accès maniaque), syndrome confusionnel, bouffée délirante aiguë. Ces troubles peuvent relever de mécanismes extrêmement diverses (neurolupus, état réactionnel, complication du traitement corticoïde) qu'il importe d'analyser avec soin, car ils conduisent à des sanctions thérapeutiques radicalement opposées.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

d'atélectasies en bande, fait évoquer un *shrinking lung*. Enfin, une atteinte parenchymateuse avec fibrose interstitielle diffuse peut compliquer l'évolution.

L'hypertension artérielle pulmonaire, rare, peut compliquer des migrations pulmonaires répétées ou survenir de façon « primitive ».

8 Manifestations diverses

Les adénopathies, surtout périphériques, sont fréquentes, la splénomégalie plus rare.

Les douleurs abdominales relèvent de mécanismes variés : elles sont souvent secondaires à la toxicité gastroduodénale des anti-inflammatoires. Les pancréatites et les perforations intestinales liées à une vascularite mésentérique sont de pronostic très sévère.

Une hépatomégalie modérée est fréquemment constatée. L'association avec une hépatite auto-immune de type I est plus rare. La survenue d'une ascite peut résulter de mécanismes divers : elle impose notamment d'éliminer un syndrome de Budd-Chiari.

Les atteintes oculaires correspondent à des entités variées : uvéite, vasculopathie rétinienne avec nodules dysoriques, névrite optique, thrombose des vaisseaux rétiniens. L'association à un syndrome de Gougerot-Sjögren est souvent retrouvée si on la recherche systématiquement.

B Signes biologiques

1 Anomalies des protéines de l'inflammation

Les poussées lupiques sont généralement accompagnées d'un syndrome inflammatoire net : élévation de la VS, hyperfibrinémie, hyper-alpha-2-globulinémie. La CRP reste relativement peu élevée, sauf en cas d'infection concomitante. Une hypergammaglobulinémie polyclonale isolée peut être responsable à elle seule de l'élévation de la VS dans un lupus par ailleurs calme.

2 Manifestations hématologiques

Elles portent sur les trois lignées.

Une anémie, le plus souvent inflammatoire, est présente lors des poussées. L'anémie hémolytique auto-immune à test de Coombs IgG-complément, parfois révélatrice, est rencontrée dans 5 à 10 % des cas ; elle est généralement corticosensible. Les autres causes d'anémie (insuffisance rénale, érythroblastopénie, microangiopathie thrombotique...) sont plus rares.

La leucopénie modérée, habituelle lors des poussées, résulte d'une lymphopénie et parfois d'une neutropénie. La lymphopénie concerne surtout les lymphocytes T.

Une thrombopénie périphérique est présente dans 10 à 20 % des cas. Elle est parfois responsable d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux, plus rarement viscéral. Une thrombopénie modérée s'intègre souvent au SAPL. Cette thrombopénie peut précéder de plusieurs années les autres manifestations de la maladie. Elle est liée à la présence d'anticorps antiplaquettaires. Sa corticosensibilité est variable.

Les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence d'un anticorps antiprothrombinase (15 à 35 % des cas), aussi appelé anticoagulant circulant de type lupique. Il est dépisté *in vitro* par un allongement du temps de céphaline activée non corrigé par l'adjonction de plasma témoin. *In vivo*, l'antiprothrombinase n'est pas responsable d'hémorragies mais au contraire s'associe à une incidence accrue de thromboses artérielles et/ou veineuses dans le cadre du SAPL.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

C Formes cliniques

1 Syndrome des antiphospholipides (SAPL)

On désigne sous le terme d'anticorps antiphospholipides deux types principaux d'anticorps de spécificité voisine mais distincte :

— antiprothrombinase ou anticoagulant circulant de type lupique, dépisté *in vitro* par l'allongement spontané des tests de coagulation (temps de céphaline activée, temps de thromboplastine diluée...), non corrigé par le mélange du plasma de sujet sain avec celui du malade ;

— anticorps anticardiolipine recherché par un test immunologique ELISA. On en rapproche les anticorps responsables de la positivité dissociée de la sérologie syphilitique (VDRL positif, TPHA et immunofluorescence négatifs), autrefois dénommés « faux BW positifs » ; la cardiolipine est en effet l'un des constituants de la réaction de VDRL. Les autres spécificités (antiphosphatidylcholine, antiphosphatidyléthanolamine...) sont de moindre intérêt clinique.

Ces anticorps sont en réalité apparus récemment comme spécifiques non pas des phospholipides mais de protéines associées aux phospholipides, comme la β2-glyprotéine 1 ou la prothrombine.

Au cours du LES, la présence de ces anticorps, volontiers associés, s'accompagne d'un risque accru de complications thrombotiques veineuses et/ou artérielles siégeant dans les territoires les plus divers (en particulier phlébite des membres inférieurs et embolie pulmonaire, accidents ischémiques cérébraux) et d'avortements spontanés précoces, souvent secondaires à des thromboses placentaires. D'autres manifestations sont également fréquentes dans ce contexte : valvulopathies, livedo, hémolyse et/ou thrombopénie périphérique auto-immunes. Au cours du SAPL, les occlusions vasculaires relèvent donc d'un mécanisme de thrombose fibrinocruorique luminale, très différent de celui des artérites lupiques « vraies », dans lesquelles l'inflammation pariétale est l'élément primordial. L'identification du SAPL peut ainsi permettre d'éviter une corticothérapie inutile.

Le SAPL est défini par l'association de manifestations non seulement biologiques (présence d'anticorps antiphospholipides) mais surtout cliniques (thromboses artérielles ou veineuses, avortements répétés, perte fœtale tardive). Historiquement identifié comme un sous-groupe au sein de la maladie lupique, il a été reconnu par la suite dans d'autres circonstances : connectivites non lupiques, néoplasies, insuffisance rénale, prise de certains médicaments (également inducteurs de lupus). Les anticorps antiphospholipides sont fréquents lors de certaines infections (notamment infection par le VIH), mais s'associent rarement à des thromboses dans ce contexte. Les anticorps « pathogènes » – les anticardiolipines rencontrés dans le lupus par exemple – seraient préférentiellement dépendants de la β2-glyprotéine 1 pour leur fixation sur le phospholipide, alors que les antiphospholipides non associés aux thromboses – comme ceux induits par les infections – sont le plus souvent « β2-glyprotéine 1 indépendants ».

Le SAPL survient parfois en dehors de tout autre cadre pathologique : on parle alors de syndrome primaire des antiphospholipides.

2 Formes intriquées ou associées

La coexistence d'un LES et d'un syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquente. L'association simultanée ou successive d'un LES et d'une autre connectivite soulève parfois de difficiles problèmes nosologiques. Ainsi le syndrome de Sharp, ou connectivite mixte, comprend un tableau initial associant un syndrome de Raynaud, des doigts boudinés, une polyarthrite non destructrice, des myalgies et un titre élevé de facteurs antinucléaires donnant une fluorescence de type moucheté, dirigés contre l'U1 RNP. Avec le temps, cette

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

symptomatologie bénigne demeure inchangée chez certains patients alors que chez d'autres apparaissent les manifestations spécifiques d'une connectivite définie : lupus, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde ou dermatomyosite.

3 Grossesse

Le risque de poussée lupique grave chez la mère est important si la maladie est évolutive au début de la grossesse, s'il existe une néphropahie et/ou une HTA préalables, et si le traitement corticoïde est interrompu par erreur. A l'inverse, la grossesse n'est pas déconseillée si le lupus est en rémission depuis plus de 6 mois, avec une fonction rénale normale.

Les risques pour le fœtus sont divers. La présence chez la mère d'anticorps antiphospholipides expose au risque d'avortements spontanés précoces. Après un premier avortement, la probabilité de mener spontanément une grossesse à terme est très réduite, mais les traitements sont souvent efficaces. Le lupus néonatal (bloc auriculoventriculaire complet, éruption cutanée néonatale transitoire) est lié à la présence chez la mère d'anticorps anti-SSA. Enfin, les risques de prématurité, de souffrance fœtale et de morti-natalité sont accrus chez les enfants de mère lupique.

4 Lupus induits

Ils sont secondaires à l'administration prolongée de certains médicaments comme INH, D-pénicillamine, chlorpromazine, certains anticonvulsivants et β-bloqueurs. Pour de nombreux autres médicaments, les observations de lupus induits sont exceptionnelles et/ou discutables. Les lupus induits surviennent généralement à un âge plus tardif que celui du lupus spontané ; la prédominance féminine est beaucoup moins marquée et le terrain génétique différent. Le tableau clinique est dominé par des signes généraux d'importance variable et des manifestations rhumatologiques, pleuropulmonaires et/ou péricardiques. Les atteintes rénales et neurologiques sont exceptionnelles, ce qui explique la bénignité des lupus induits. Leur profil biologique est particulier : le taux très élevé des FAN, souvent supérieur à 1/2 000, contraste avec l'absence habituelle d'anticorps anti-ADN natif et d'hypocomplémentémie ; les anticorps antihistones sont très fréquemment présents mais leur intérêt est discuté. L'arrêt du médicament inducteur suffit généralement à faire régresser les manifestations cliniques en quelques jours ou semaines ; une courte corticothérapie est parfois utile. Les anomalies biologiques sont nettement plus longues à disparaître. La réintroduction ultérieure du traitement inducteur est proscrite.

D Diagnostic positif, classification

Le diagnostic de LES repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. L'American College of Rheumatism a publié en 1982 une liste révisée de 11 critères, un nombre minimal de 4 étant exigé pour retenir le diagnostic de LES avec une sensibilité et une spécificité de 96 % *(tab. 29.1)*. L'intérêt de ces critères est essentiellement d'ordre collectif, dans une optique de classification se référant à un groupe contrôle de patients surtout atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les critères dermatologiques sont hypertrophiés (4/11). L'hypocomplémentémie ne fait pas partie du pannel. Un « véritable » lupus débutant et évident pour le clinicien peut ne pas satisfaire aux critères de l'ACR. Cette grille ne doit donc pas servir à asseoir ni surtout à exclure le diagnostic de LES chez un individu donné.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 29.1 – Critères diagnostiques de l'ARA (1982).

1 Rash malaire
2 Lupus discoïde
3 Photosensibilité
4 Ulcérations orales ou nasopharyngées
5 Arthrite non érosive touchant au moins 2 articulations périphériques
6 Pleurésie ou péricardite
7 Protéinurie > 0,5 g/j ou cylindrurie
8 Convulsions ou psychose
9 Anémie hémolytique, *ou :*
– leucopénie < 4 000/µL constatée à 2 reprises
– lymphopénie < 1 500/µL constatée à 2 reprises
– thrombopénie < 100 000/µL en l'absence de drogues cytopéniantes
10 Cellules LE, *ou* :
– anticorps anti-DNA natif
– anticorps anti-Sm
– sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois
11 Titre anormal de FAN en l'absence de drogues inductrices

III Traitement

Le pronostic du lupus s'est considérablement amélioré depuis 30 ans, notamment en raison du diagnostic des formes frustes et du meilleur maniement des thérapeutiques. Le taux de survie à 15 ans est supérieur à 90 %.

L'analyse des causes de mortalité montre la part croissante des infections opportunistes ou non, surtout liées à l'utilisation prolongée des corticoïdes et des immunosuppresseurs. L'athérome accéléré, la survenue de cancers épithéliaux et de lymphome sont également à considérer à long terme chez des patients qui ne meurent plus que rarement de complications spécifiquement lupiques.

A Règles générales

L'éducation souligne les risques de l'arrêt intempestif du traitement et la nécessité d'éviter l'exposition solaire (utilisation d'un écran total à fort pouvoir filtrant). L'emploi d'une méthode contraceptive autre que les œstroprogestatifs doit être évoqué dès la première consultation.

B Principales modalités thérapeutiques

La prise en charge des patientes lupiques est devenue une « spécialité médicale » en soi. Outre-Atlantique, on parle ainsi de « lupologue » ou de « clinique du lupus ».

Nous n'aborderons pas volontairement les situations particulières comme le syndrome des antiphospholipides, qui nécessite une anticoagulation efficace (INR > 3) indéfiniment prolongée, la thrombopénie sévère ou la grossesse.

L'intensité de la thérapeutique est adaptée à la gravité de la maladie.

Les lupus quiescents ne justifient qu'une simple surveillance.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Le traitement des formes mineures cutanéoarticulaires repose sur l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antimalariques de synthèse.

L'acide acétylsalicylique est proposé à la dose de 2 à 4 g/j. Tous les autres AINS ont été employés (à l'exception des pyrazolés), l'indométacine étant la molécule de référence. Leurs principaux effets secondaires sont cutanés, digestifs, neurosensoriels et rénaux (baisse réversible de la filtration glomérulaire). L'association systématique des AINS à un inhibiteur de la pompe à protons limite la toxicité gastroduodénale.

L'efficacité des antimalariques de synthèse est démontrée dans la prévention des poussées de la maladie. L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) est généralement employée à la dose de 400 mg/j. L'efficacité est jugée après 3 mois. Une surveillance ophtalmologique annuelle (électrorétinogramme, vision des couleurs, échelle d'Amsler) recherche d'éventuels signes de toxicité rétinienne, qui imposent l'arrêt du traitement : elle est de périodicité discutée. L'intolérance digestive ou cutanée peut être gênante. Les autres effets secondaires (neuromyopathie, agranulocytose, bloc auriculoventriculaire) sont plus rares. Les antimalariques ne sont plus systématiquement contre-indiqués pendant la grossesse.

La persistance de symptomes articulaires peut légitimer une corticothérapie inférieure à 10 mg/j de prednisone. A l'inverse, une atteinte cutanée résistante aux antimalariques ne constitue pas une indication à la corticothérapie, mais justifie le recours à d'autres thérapeutiques (thalidomide en particulier).

Le traitement des formes viscérales repose sur la corticothérapie.

La prednisone (Cortancyl®) est le corticoïde de référence. Schématiquement, la posologie employée est de 1 mg/kg/j dans les formes sévères (glomérulonéphrite proliférative diffuse, anémie hémolytique, vascularite systémique) et de 0,5 mg/kg/j dans les sérites. L'utilisation des bolus intraveineux de méthylprednisolone (1 g/j à J1, J2, J3) est réservée aux défaillances viscérales menaçantes.

Certains effets secondaires de la corticothérapie doivent être prévenus. Les facteurs de risque vasculaire (HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme...) sont contrôlés. Un régime diététique excluant le sodium et restreignant les apports glucidiques est indiqué, en association à une supplémentation potassique. L'utilisation préventive de médicaments antiulcéreux ne se justifie probablement pas, sauf en association avec les AINS. La prévention de l'ostéoporose cortisonée passe par l'adjonction de vitamine D et de calcium, alternant avec la prescription de diphosphonates. Les risques infectieux sont considérablement majorés par la corticothérapie à fortes doses, ce qui justifie le dépistage et le traitement systématique des foyers infectieux latents.

En pratique, la corticothérapie d'attaque est prescrite sur une durée de 4 semaines. La décroissance des doses est progressive, par exemple par pallier de 10 mg tous les 30 jours jusqu'à 1/2 mg/kg, puis plus lentement ensuite. Le sevrage, lorsqu'il est tenté, doit être précédé de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

L'emploi des traitements immunosuppresseurs dans la maladie lupique s'adresse, de façon mutuellement non exclusive, aux formes graves, corticorésistantes ou secondairement corticodépendantes, et enfin en cas d'intolérance aux corticoïdes dans une visée d'épargne cortisonée. Leurs risques (infections à court terme, stérilité, oncogenèse possible à long terme) justifient une discussion au cas par cas et une réévaluation régulière de la nécessité du traitement au cours de l'évolution.

L'administration intraveineuse discontinue de cyclophosphamide (Endoxan® : 0,5 à 1 g/m^2 tous les mois pendant 6 mois puis tous les trimestres pendant 2 ans) associée à une corticothérapie à dose modérée est plus efficace que la seule corticothérapie dans les glomérulonéphrites prolifératives diffuses. Elle est largement employée depuis quelques années. La prévention des complications vésicales repose sur l'hyperhydratation parenté-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

rale associée à l'administration d'un protecteur de l'urothélium (Mesna®). L'azathioprine (Imurel® : 2 mg/kg/j) a l'intérêt, par rapport à l'Endoxan®, d'une prise orale, d'une bonne tolérance gonadique et d'une absence de tératogénicité.

Parmi les autres traitements immunomodulateurs, le méthotrexate à faibles doses est en cours d'évaluation, surtout dans les formes articulaires et myositiques. Certaines approches thérapeutiques appartiennent encore au domaine de la recherche clinique : mycophénolate mofétil, immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse, anticorps monoclonaux dirigés contre diverses lymphokines ou contre certains récepteurs de surface des lymphocytes, autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La ciclosporine, les échanges plasmatiques et l'irradiation lymphoïde n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

Une contraception efficace est indispensable en cas de traitement tératogène comme l'Endoxan®, le thalidomide ou le méthotrexate. Les œstroprogestatifs sont contre-indiqués, peut-être de façon un peu dogmatique. Les norstéroïdes à fortes doses sont récusés en raison de leurs risques vasculaires. Les circonstances peuvent justifier l'utilisation de procédés mécaniques (ligature des trompes, diaphragme associé aux spermicides), mais le stérilet est généralement évité chez les malades sous corticoïdes en raison du risque infectieux plus que d'une diminution d'efficacité, non prouvée. La contraception repose donc essentiellement sur les progestatifs de synthèse (Luteran®, Lutenyl®) ou l'acétate de cyprotérone (Androcur®), efficace après 2 mois d'utilisation et dénué d'effets secondaires autres que ceux liés à l'hypo-œstrogénie.

C Surveillance

Des échelles fonctionnelles d'activité (SLEDAI) et de sévérité (SLICC) permettent l'évaluation homogène des thérapeutiques. La surveillance biologique du LES comporte les examens biologiques usuels et la recherche régulière d'une protéinurie ; des dosages répétés des anticorps anti-ADN natif et du complément (CH 50, C3, C4) en l'absence de déficit constitutionnel. La réapparition d'anomalies immunologiques après une période de normalisation laisse présager d'une poussée, et incite le clinicien à renforcer le rythme des consultations.

Ouvrages de référence

Dubois' lupus erythematosus. 5th edition. *In :* Wallace DJ, Hahn BH, eds. Philadelphia : Lea & Febiger, 1997.

Drake CG, Kotzin BL. Genetical and immunological mechanisms in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheum 1992 ; 4 : 733-40.

Maladies lupiques. Rev Prat 1998 ; 48 : 599-650.

Meyer O, Kahn MF. Lupus érythémateux systémique. *In :* Kahn MF, Peltier A, Meyer O, Piette JC, eds. Maladies et syndromes systémiques. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2000 : 131-368.

Meyer O, Piette JC. Syndrome des antiphospholipides. *In :* Kahn MF, Peltier A, Meyer O, Piette JC, eds. Maladies et syndromes systémiques. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2000 : 369-96.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

rieure, les patients doivent s'humecter en permanence la bouche, y compris la nuit, et souffrent de sensations de brûlures buccales exacerbées par les aliments épicés ou acides. L'état dentaire se détériore, conduisant parfois à l'édentation. L'inspection de la cavité buccale constate l'absence de salive. L'hypertrophie des glandes salivaires est retrouvée à l'interrogatoire dans un à deux tiers des cas, parfois transitoire et inflammatoire (parotidite). Une surinfection locale par *Candida albicans* augmente les symptômes fonctionnels de la xérostomie. La sialographie, qui peut révéler une sialectasie ponctuée, globulaire voire cavitaire, a été supplantée par la scintigraphie dont la sensibilité pour le diagnostic est estimée à plus de 95 % mais dont la spécificité est médiocre. La sialadénite lymphoplasmocytaire focale étant la lésion caractéristique du syndrome de Gougerot-Sjögren, la biopsie labiale des glandes salivaires accessoires s'impose dans tous les cas. Le prélèvement doit comporter au moins quatre îlots glandulaires. Un stade 2 de Chisholm *(tab. 30.1)* est discutable, un stade 3 ou 4 (ou *focus score* à 1) est suffisant. En pratique courante, en dehors des centres spécialisés, la clinique et l'histologie suffisent pour porter le diagnostic de l'atteinte salivaire du syndrome de Gougerot-Sjögren.

L'exocrinopathie est virtuellement pléiotrope : xérose cutanée, sécheresse vaginale, bronchite sèche, œsophagite atrophique, gastrite achlorydrique (Biermer parfois associé), insuffisance pancréatique exocrine...

Tableau 30.1 – Cotation histologique de la biopsie de glande salivaire accessoire de Chisholm et Mason.

0	Aucun infiltrat
1	Infiltrat modéré
2	Infiltrat moyen, moins d'un foyer par 4 mm^2
3	1 foyer par 4 mm^2
4	Plusieurs foyers par 4 mm^2

II Principales atteintes systémiques

La polyarthrite est symétrique, intermittente, touchant de préférence les métacarpophalangiennes, les interphalangiennes proximales, les genoux, avec une synovite discrète mais palpable. Dans la plupart des cas, le facteur rhumatoïde est présent. Une déformation de type Jaccoud est possible. Sur les radiographies on ne trouve habituellement pas d'érosions ni de destruction, ce qui permet d'établir la différence avec une polyarthrite rhumatoïde.

Une fibrose pulmonaire interstitielle peut s'observer, parfois liée à une pneumonie lymphocytaire interstitielle.

Le purpura hyperglobulinémique de Waldenström survient chez des sujets dont le taux sérique de gammaglobulines est élevé, supérieur à 30 g/L.

La fréquence de l'atteinte nerveuse centrale varie de 2 à 20 % au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren suivant le mode de recrutement des patients, le tableau évoquant parfois celui d'une sclérose en plaques ou d'une vascularite cérébrale. Les manifestations psychiatriques intègrent surtout un syndrome dépressif, les anomalies de la série cognitive confinant exceptionnellement à une démence. Les neuropathies périphériques touchent 8-30 % des malades. La neuropathie sensitivomotrice, la plus fréquente, est modérée et « banale ». La neuropathie sensitive du trijumeau, uni ou bilatérale, est assez caractéristique du syndrome de Gougerot-Sjögren. Elle se traduit par des paresthé-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Le taux du complément est abaissé dans 30-40 % des cas, notamment lorsqu'il existe une cryoglobuline.

V Association aux maladies systémiques et dysimmunitaires

La coexistence d'une xérophtalmie et d'une xérostomie définit le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, qui vient d'être envisagé. Une maladie polysystémique ou dysimmunitaire, accompagnant l'une ou l'autre de ces anomalies, constitue le syndrome de Gougerot-Sjögren associé ou secondaire. Les étiologies en sont multiples : polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, sclérodermie, syndrome de Sharp, myosites. L'association aux maladies auto-immunes d'organe est fréquente : hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive, thryroïdites, anémie de Biermer...

VI Syndrome de Gougerot-Sjögren et lymphomes non hodgkiniens

Un lymphome survient chez 5-10 % des patients suivis plus de 10 ans, ce qui correspond à une incidence 44 fois plus forte que celle attendue dans la population générale (témoins appariés). Un lymphome peut apparaître à n'importe quel stade de l'évolution d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif ou secondaire. Trois symptômes sont plus fréquents chez les femmes qui vont développer un lymphome : l'hypertrophie des parotides, la splénomégalie et les adénopathies. L'utilisation de produits cytotoxiques pourrait être un facteur favorisant, sans démonstration absolue.

Parmi les signes biologiques, l'apparition d'une immunoglobuline monoclonale, d'une cryoglobulinémie, de chaînes légères libres dans les urines, l'augmentation de la β2-microglobuline ou au contraire l'installation d'une hypogammaglobulinémie, notamment à IgM, parfois accompagnée de la disparition des auto-anticorps, sont de mauvais augure.

La mise en évidence par des techniques de biologie moléculaire d'une population clonale B au sein des glandes salivaires accessoires pourrait être un facteur prédictif de l'apparition d'un lymphome mais cette notion reste contestée. Dans certaines observations, un clone B minoritaire présent dans les lésions lymphoïdes bénignes de Gougerot-Sjögren a évolué secondairement vers un lymphome. La présence simultanée d'un même clone B dans plusieurs tissus différents serait fortement prédictive de l'apparition ultérieure d'un lymphome. Les localisations les plus fréquemment décrites sont ganglionnaires et surtout extranodales : glandes salivaires ou lacrymales, poumon, peau, tube digestif. Dans les stades évolués, l'atteinte peut être diffuse, avec envahissement médullaire et hépatosplénique.

Bien que l'infiltration lymphocytaire polyclonale des glandes salivaires soit T CD4, le phénotype des lymphomes associés au syndrome de Gougerot-Sjögren est majoritairement de type B. L'hyperplasie lymphoïde T CD4 peut d'ailleurs se rencontrer dans les poumons et les reins de patients atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren, sans lymphome. Ainsi, chez un patient porteur d'un syndrome de Gougerot-Sjögren ayant une prolifération lymphoïde, le constat d'une hyperplasie lymphoïde T CD4 apparaît plus « rassurant » qu'un infiltrat de phénotype B.

Les descriptions les plus anciennes retrouvaient une grande variété de types histologiques de lymphomes : macroglobulinémie, lymphome lymphoplasmocytaire, lymphome

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 30.2 – Critères diagnostiques européens du syndrome de Gougerot-Sjögren.

1	**Œil (⩾ 1 symptôme)**
	Avez-vous une sécheresse oculaire gênante depuis plus de 3 mois ?
	Avez-vous une impression fréquente de « sable dans les yeux » ?
	Utilisez-vous des larmes artificielles plus de 3 fois par jour ?
2	**Bouche (⩾ 1 symptôme)**
	Avez-vous une sensation de bouche sèche quotidienne depuis plus de 3 mois ?
	Avez-vous eu un gonflement persistant ou récidivant des glandes salivaires ?
	Buvez-vous souvent pour vous aider à avaler les aliments ?
3	**Œil (⩾ 1 symptôme)**
	Test de Schirmer inférieur à 5 mm en 5 min
	Rose Bengale S4 au score de Van Bijstervel
4	**Histologie**
	Score de Chisholm 3 ou 4
5	**Bouche (⩾ 1 signe)**
	Anomalies scintigraphiques
	Anomalies sialographiques
	Débit salivaire non stimulé inférieur à 1,5 mL en 15 min
6	**Auto-anticorps (⩾ 1)**
	Anti-Ro ou anti-La
	Facteurs antinucléaires
	Facteur rhumatoïde

Gougerot-Sjögren primaire : certain (4 critères) ou probable (3 critères).
Critères d'exclusion : lymphome, sida, sarcoïdose, GVH, médicaments (psychotropes, antihypertenseurs, atropiniques).

VIII Physiopathologie

A Modèles du syndrome de Gougerot-Sjögren

1 Souris

Au cours de la maladie auto-immune spontanée de la souris NZB et de l'hybride B/W F1, il apparaît vers le quatrième mois un infiltrat lymphoplasmocytaire des glandes lacrymales et salivaires et fréquemment un lymphome malin. Un autre modèle animal est constitué par les souris MRL/lpr qui ont également une atteinte des glandes lacrymales et salivaires (grade 3 ou 4 de Chisholm). Un troisième modèle est constitué par des souris « knock-out » pour le gène du *transforming growth factor*-β (TGFβ) avec le développement d'une infiltration lymphoïde des glandes salivaires, du cœur, des poumons et d'autres organes associés à la présence d'auto-anticorps de type lupique (anticorps anti-ADN double brin et anticorps anti-Sm). Ce modèle met en lumière le rôle protecteur que pourrait avoir le TGFβ. Dans ces trois modèles, le pseudosyndrome de Gougerot-Sjögren de l'animal s'intègre dans une pathologie systémique complexe comportant d'autres lésions viscérales. Ces modèles expérimentaux ressemblent donc plus à des syndromes de Gougerot-Sjögren secondaires. Deux autres modèles animaux décrits récemment entraînent des lésions moins diffuses ressemblant plus à celles observées dans le syndrome de Gougerot-Sjögren humain. Le premier modèle est assez compliqué puisqu'il touche des souris homozygotes pour une mutation empêchant la différenciation des

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

glandes sublinguales et appelées *sld*. Ces souris, à condition qu'elles soient thymectomisées à l'âge de 3 jours, font une maladie auto-immune avec infiltration lymphoïde salivaire et lacrymale très proche du syndrome de Gougerot-Sjögren humain. Le deuxième modèle concerne des souris présentant un déficit immunitaire responsable d'une absence de ganglions et lié à une mutation appelée *aly* (dont le gène n'a pas encore été identifié). Les souris homozygotes pour cette mutation présentent une infiltration lymphoïde restreinte aux organes cibles habituellement touchés dans le syndrome de Gougerot-Sjögren : les glandes salivaires et lacrymales, le poumon et le pancréas. Cette infiltration est constituée de lymphocytes T CD4 qui peuvent eux-mêmes transmettre la maladie à d'autres souris.

2 Modèle de la réaction chronique du greffon contre l'hôte

La réaction chronique du greffon contre l'hôte, à la suite d'une greffe de moelle allogénique, constitue un modèle quasi expérimental de pathologie auto-immune s'accompagnant fréquemment d'un syndrome sec. Cette affection fait intervenir une réaction immunologique des lymphocytes du donneur contre les tissus du receveur.

3 Animaux transgéniques pour des gènes du virus HTLV-1

On note la survenue d'anomalies cliniques tout à fait similaires au syndrome de Gougerot Sjögren chez des souris transgéniques transfectées avec les gènes *LTR* et *tax* du rétrovirus HTLV-1, avec une hypertrophie des glandes exocrines salivaires secondaire à une infiltration lymphoïde, avec présence de *tax* dans les cellules épithéliales associée à une hypergammaglobulinémie polyclonale. Des souris transgéniques transfectées avec les gènes *LTR*, *env* et *tax* du rétrovirus HTLV-1 développent une polyarthrite inflammatoire proche de la polyarthrite rhumatoïde. Des rats transfectés avec ce même transgène développent une maladie systémique avec polyarthrite, polymyosite, infiltration lymphoïde salivaire et présence de facteurs rhumatoïdes dans le sérum.

B Rôle des virus

L'origine du syndrome de Gougerot-Sjögren reste inconnue. Une étiologie virale a été suspectée comme dans toutes les maladies auto-immunes et plus encore dans ce cas du fait de la fréquence du portage viral dans la cavité oropharyngée. Dans la dernière décennie, l'attention s'est focalisée sur trois types de virus, le virus d'Epstein-Barr (EBV), les rétrovirus et le virus de l'hépatite C (HCV).

Un consensus semble se dégager sur la présence d'antigènes et d'ADN d'EBV dans les cellules épithéliales de glandes salivaires chez environ 50 % des malades. L'EBV pourrait avoir un rôle dans la prolifération lymphoïde salivaire, mais sa présence pourrait n'être aussi que contingente, secondaire à la destruction de la glande par un autre mécanisme.

Il semble bien exister, dans les cellules épithéliales de glandes salivaires de Sjögren, la présence de séquences nucléotidiques et l'augmentation d'expression de gènes rétroviraux (HTLV-1). Cela pourrait être la conséquence d'une infection rétrovirale mais aussi correspondre à l'expression anormale de séquences endogènes rétrovirales encore inconnues.

Il existe incontestablement des syndromes secs liés à une infection par le virus HCV. Dans la majorité des cas, les auto-anticorps associés au syndrome de Gougerot-Sjögren sont absents et l'infiltration lymphoïde salivaire de ces malades s'intègre dans une infiltration lymphoïde diffuse touchant de nombreux organes. Ces syndromes secs associés à HCV seraient donc comparables aux syndromes secs associés au VIH et ne s'accompagnent pas des auto-anticorps sériques et des manifestations systémiques présentes dans le syndrome de Gougerot Sjögren auto-immun.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

symétrique et non sélectif de ce déficit moteur permet de le distinguer du déficit musculaire des myopathies. L'intensité de la faiblesse musculaire est variable d'un sujet à un autre, allant d'une simple gêne fonctionnelle à une grabatérisation.

Les myalgies, observées dans 25 à 70% des myosites, peuvent être au premier plan, notamment dans les formes aiguës. Un déficit moteur des muscles distaux, noté dans 25 à 30% des cas et seulement dans les formes évoluées, reste au second plan par rapport à l'intensité du déficit proximal. L'atteinte de la musculature pharyngée, observée dans 25 à 30% des cas, résulte de l'atteinte de la musculature striée du pharynx et de la partie supérieure de l'œsophage. Elle se traduit par une dysphonie, une dysphagie, voire des troubles de la déglutition et des fausses routes conditionnant le pronostic vital.

2 Manifestations articulaires

Les manifestations articulaires sont notées chez 15 à 30% des patients atteints de myosite pure. Il s'agit essentiellement d'arthralgies inflammatoires, oligoarticulaires, intéressant principalement les poignets, genoux, épaules, interphalangiennes proximales et métacarpophalangiennes. Les arthrites sont exceptionnelles, sauf dans le cadre du syndrome des antisynthétases.

3 Complications cardiaques

L'atteinte cardiaque semble fréquente et est probablement sous-estimée au cours des myosites primitives. Sa fréquence est diversement appréciée selon les critères retenus : 30 à 32% d'anomalies électrocardiographiques pour certains auteurs à plus de 70% des patients, dès lors que sont réalisées des explorations cardiaques poussées. Une symptomatologie clinique cardiaque ne s'observe que dans 10 à 15% des myosites, pouvant cependant être responsable de morts subites. Plusieurs types de manifestations cardiaques ont été rapportées : anomalies purement électriques, les plus fréquentes (bloc de branche, bloc auriculoventriculaire, anomalies du segment ST, onde Q de pseudonécrose), troubles du rythme (extrasystoles, fibrillation auriculaire, tachycardies supraventriculaires, tachycardies ventriculaires) et, beaucoup plus rarement, vascularite coronaire ou des vaisseaux intramyocardiques, myocardite inflammatoire pouvant évoluer vers la fibrose et la nécrose, péricardite, voire insuffisance cardiaque congestive. La présence d'anticorps anticytoplasmiques de type anti-SRP serait volontiers associée à l'existence d'une myocardite.

4 Atteintes pulmonaires

Des manifestations pulmonaires surviennent dans 5 à 45% des myosites et peuvent correspondre à différents mécanismes. Une pneumopathie de déglutition, secondaire à l'atteinte pharyngée, est notée dans 10 à 20% des séries, représentant à l'heure actuelle l'une des principales causes de mortalité des myosites après les cancers. Elle est liée à une atteinte de la musculature pharyngo-œsophagienne et doit être prévenue systématiquement dès l'apparition des premiers troubles de la déglutition. Une hypoventilation est notée dans 4 à 8% des cas par faiblesse des muscles respiratoires (diaphragme, muscles intercostaux et muscles respiratoires accessoires) avec développement d'atélectasies. La pneumopathie interstitielle diffuse s'observe chez 10 à 15% des patients. Cette pneumopathie interstitielle primitive est inaugurale dans 50% des cas, précédant parfois de plusieurs mois les signes musculaires et/ou cutanés. Le mode de début est variable. Elle s'observe dans 50 à 66% des syndromes des antisynthétases, qui associent, au cours d'une PM, pneumopathie interstitielle, arthrites, phénomène de Raynaud, et hyperkératose desquamante et fissurée des mains. Sa survenue aggrave le pronostic de la myosite (40% de décès à 3 ans). Enfin, d'autres complications pulmonaires sont plus anecdotiques, notam-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

ment pneumopathies infectieuses parfois à germes opportunistes ou pneumopathie iatrogène (méthotrexate).

5 Manifestations cutanées

La survenue de manifestations cutanées caractérise la DM. Elles peuvent précéder parfois de plusieurs mois ou années les manifestations musculaires. Il s'agit essentiellement d'un érythro-œdème, c'est-à-dire l'association d'un érythème et d'un œdème, photosensible et prédominant sur les zones découvertes. L'érythème orbitaire en lunettes, responsable d'une coloration lilacée prédominant sur les paupières supérieures, est quasi pathognomonique. Les papules de Gottron sont présentes dans 30 % des cas, sous forme de plaques érythémateuses ou violacées, légèrement surélevées, de la face dorsale des articulations interphalangiennes et métacarpophalangiennes, plus rarement aux coudes et genoux. Enfin, l'érythème péri-unguéal, douloureux à la pression (signe de la manucure), est très évocateur. D'autres manifestations cutanées sont possibles : calcinose, vascularite, phénomène de Raynaud.

B Manifestations spécifiques à la myosite à inclusions

Les manifestations cliniques de la myosite à inclusions sont variables et souvent peu spécifiques. Le tableau associe typiquement un déficit et une atrophie musculaire d'installation progressive voire insidieuse, bilatérale, souvent asymétrique, déficit à la fois proximal et distal d'emblée. Le caractère asymétrique de la distribution et l'atteinte sélective de certains muscles sont parfois évocateurs : atteinte du tibial antérieur et du quadriceps aux membres inférieurs, fléchisseurs du poignet et des doigts, palmaires, biceps et triceps aux membres supérieurs. Les myalgies et une dysphagie sont notées dans 20 % des cas. Des manifestations viscérales semblent exceptionnelles, en dehors de cardiomyopathies ou de pneumopathies de déglutition par atteinte du carrefour pharyngolaryngé.

III Examens complémentaires dans les myosites

A Examens communs à la polymyosite et la dermatomyosite

La vitesse de sédimentation est augmentée chez 50 à 60 % des patients, généralement de façon modérée. La VS n'est en règle pas corrélée à l'intensité ou au pronostic de la maladie.

L'élévation des enzymes musculaires : créatine kinase (CK) ou créatine phosphokinase (CPK), aldolase, lactate déshydrogénase (LDH), transaminases, témoigne de la nécrose musculaire. La CPK représente l'enzyme la plus spécifique. Les enzymes musculaires sont élevées dans 75 à 85 % des PM/DM. L'isolement des isoenzymes MM ou MB des CPK ne permet pas de différencier une éventuelle atteinte myocardique (les fibres musculaires en cours de régénération sécrètent l'isoenzyme MB).

Les facteurs rhumatoïdes sont positifs dans 20 % des PM/DM. Les facteurs antinucléaires et anticytoplasmiques sont présents dans 30 à 50 % des cas : anticorps dirigés contre les protéines musculaires (anticorps antimyosine et anticorps antimyoglobine) spécifiques et anticorps non spécifiques, rencontrés dans de nombreuses affections auto-immunes (anticorps anti-RNP, anti-PM-Scl, anti-SSA et anti-SSB, anticorps anti-Ku). Ces FAN sont plus

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

IV Histo-immunologie dans les myosites

A Histologie musculaire des PM et DM

Au cours de l'exploration des myosites, la biopsie musculaire constitue l'examen indispensable permettant d'affirmer le diagnostic, d'objectiver les caractéristiques de l'infiltrat inflammatoire, et d'apprécier le degré d'atteinte du tissu musculaire. Certaines anomalies histologiques sont communes aux PM et DM, d'autres sont plus spécifiques et permettent désormais de les distinguer histologiquement. Les anomalies musculaires communes associent typiquement :

— les foyers de nécroses focales des fibres musculaires ;
— les foyers de régénération des fibres musculaires, à différents stades de régénération ;
— l'inflammation : la réaction cellulaire inflammatoire, d'intensité variable, est constituée de cellules mononucléées, principalement lymphocytes B et T activés, cellules NK *(natural killer)* et macrophages. Ces cellules mononucléées envahissent les fibres non nécrotiques et, dans certains cas, les parois des veinules et des artérioles périmysiales. Le siège des nécroses cellulaires et des infiltrats inflammatoires, la présence éventuelle de lésions endothéliales et le type de cellules mononucléées varient selon le type de myosite.

1 Histologie musculaire spécifique aux dermatomyosites

Les anomalies histologiques musculaires des DM constituent typiquement des zones de myolyse d'origine ischémique avec atrophie périfasciculaire, micro-infarctus et vacuoles ischémiques à l'emporte-pièce. Les lésions et les infiltrats inflammatoires se situent essentiellement dans les régions périvasculaires avec nette prédominance des lymphocytes B et des lymphocytes CD4+ par rapport aux cellules CD8+. Certaines cellules CD4+ expriment le HLA-DR+, témoin de leur activation. Les macrophages représentent 25 à 30 % des cellules de l'infiltrat musculaire inflammatoire. Les cellules NK sont rares et uniquement localisées dans les zones périvasculaires. La proximité immédiate des cellules T CD4+ et des lymphocytes B aux sites inflammatoires suggère une coopération cellulaire T CD4+/ cellules B pour la sécrétion d'anticorps. De même, la proximité immédiate des lymphocytes T CD4+ et des macrophages aux sites inflammatoires suggère une coopération cellulaire.

Dans les zones d'infiltrats périvasculaires à prédominance B et T CD4+, on observe de façon caractéristique des lésions des cellules endothéliales capillaires avec destruction capillaire endomysiale, raréfaction de la trame vasculaire, avec notamment diminution du nombre de capillaires, artérioles et veinules. Il existe par ailleurs des microthrombus des petits vaisseaux intramusculaires, avec dépôts intravasculaires d'immuns-complexes IgG/IgM et/ou C3 et surtout du complexe d'attaque membranaire du complément C5b-9 (MAC). Les myocytes sont le siège de lésions ischémiques avec atrophie myocytaire périfasciculaire, de micro-infarctus et de vacuoles ischémiques à l'emporte-pièce.

Ces constatations ont fait évoquer une atteinte primitive des capillaires médiée principalement par un mécanisme humoral et responsable d'une ischémie musculaire dans les DM.

2 Histologie musculaire spécifique aux polymyosites

Dans la PM, les infiltrats inflammatoires prédominent dans les régions endomysiales périnécrotiques, sans topographie vasculaire, avec rareté des cellules B et CD4+, mais prédominance des cellules cytotoxiques T CD8+ et macrophages. On observe beaucoup plus rarement la présence de cellules NK. Les macrophages sont présents de façon égale dans les régions endomysiales, périmysiales et périvasculaires. Les lymphocytes B sont principalement observés dans les zones périvasculaires, et sont pratiquement absents des zones endomysiales. Les lymphocytes CD8+ entourent et détruisent focalement les fibres

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 31.1 – Facteurs éventuellement associés aux myosites.

Cancer
Association dans 15 à 20 % des cas à un cancer (surtout les DM après 40 ans)
Surtout les cancers du poumon, prostate et côlon chez l'homme
Cancer du sein, utérus et ovaire chez les femmes
La DM précède l'apparition du cancer dans 70 % des cas
Délai moyen entre la survenue des deux affections le plus souvent inférieur à 1 an
Virus
Rôle évoqué des entérovirus, notamment de type Coxsackie, dans le déclenchement des myosites, mais pas de preuve formelle
Fréquence des PM au cours d'infection à rétrovirus, notamment HIV et HTLV-1
Médicaments et toxiques
Certains médicaments et toxiques peuvent être responsables de PM, notamment :
– D-pénicillamine
– cimétidine
– implants dermiques de silicone ou de collagène
– certains toxiques (colles au cyanoacrylate, exposition à la silice)
Collagénose
Les myosites s'associent à une autre connectivite dans 10 à 20 % des cas (syndromes de chevauchement) notamment :
– sclérodermie
– syndrome de Sjögren
– lupus érythémateux systémique
– polyarthrite rhumatoïde
– thyroïdites

d'hypogammaglobulinémie. Certains auteurs ont mis en évidence dans 83 % de 12 DM infantiles (25 % chez les sujets témoins) des taux élevés d'anticorps spécifiques anti-coxsackie B. L'existence d'anticorps anti-t-RNA synthétase constitue un argument indirect en faveur de l'origine viro-induite. Les coxsackies ont un tropisme musculaire connu et réagissent avec une enzyme cellulaire : l'histidine t-RNA synthétase, c'est-à-dire l'antigène JO1. Ils nécessitent au cours de leur cycle de maturation cellulaire une étape d'histidinylation et pourraient déclencher une réponse auto-immune à l'origine d'anticorps anti-JO1 réagissant de façon croisée avec la protéine enzymatique physiologique.

L'étiologie virale des myosites peut être liée à un phénomène de mimétisme moléculaire, à savoir les similitudes que peuvent présenter deux séquences peptidiques, l'une appartenant au virus et l'autre à la cellule hôte. La persistance d'un virus, dont l'une des protéines constitutives possède un ou plusieurs épitopes communs avec une protéine cellulaire, pourrait être à l'origine d'une rupture de la tolérance au soi. On a pu ainsi objectiver une séquence peptidique commune entre la protéine structurale virale VP1 du coxsackie virus B4 et la chaîne lourde de la myosine, protéine cellulaire des cellules musculaires cardiaques. Cependant, la recherche par PCR du génome d'entérovirus et de coxsackie B n'a jamais permis de confirmer ces constatations.

2 Rétrovirus

Plus récemment, des PM ont été observées au cours d'infections par les rétrovirus VIH et/ou le virus HTLV-1. Le virus VIH est à l'origine du déclenchement de PM, plus rarement

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

de DM. Les constatations clinicoenzymatiques et histologiques sont identiques à celles des myosites primitives. Le virus n'y a jamais été isolé dans les myocytes. Ces PM au cours de la maladie à VIH sont à distinguer des myopathies mitochondriales survenant sous traitement antirétroviral.

Au cours de l'infection par le virus HTLV-1, l'atteinte musculaire semble fréquente et en règle latente, puisque estimée à 50 % des cas. Elle accompagne le plus souvent l'atteinte neurologique. Une PM isolée, sans atteinte neurologique associée, semble plus rare au cours de l'infection à HTLV-1. Les études de séroprévalence en zone endémique montrent cependant l'existence d'une association significative entre PM et HTLV-1 : 85 % des PM ont une sérologie positive pour le HTLV-1 en Jamaïque, contre 7 à 18 % dans la population générale.

3 Toxoplasmose

De nombreuses observations isolées ont rapporté la survenue de PM au cours de toxoplasmoses aiguës avec des taux sériques d'IgM anti-toxoplasme élevés. L'évolution en est généralement bénigne. Les principaux arguments en faveur du rôle du toxoplasme sont sérologiques. Le toxoplasme n'a été qu'exceptionnellement trouvé dans les tissus musculaires. De plus, l'interprétation de ces résultats doit rester prudente (réactivation de toxoplasmes quiescents à l'occasion de la PM ou infection parasitaire aiguë favorisée par les perturbations dysimmunitaires). Enfin, la sérologie toxoplasmique peut être faussement positive dans les connectivites, en particulier en présence de facteurs rhumatoïdes IgM.

C Facteurs toxiques et médicaments

De nombreuses observations de PM déclenchées par certains médicaments, principalement D-pénicillamine et cimétidine, voire ranitidine, des antalgiques (pentazocine), des implants dermiques de silicone ou de collagène, ainsi que certains facteurs toxiques (colles au cyanoacrylate, exposition à la silice) ont été rapportées. La D-pénicillamine constitue le principal médicament inducteur de PM, qui seraient plus fréquemment associées au typage HLA-B18, B35 et DR4.

VI Pronostic des myosites

A Pronostic commun aux polymyosites et dermatomyosites

Avant l'ère de la corticothérapie, les myosites constituaient un groupe d'affections particulièrement graves, dont les taux de survie spontanée étaient inférieurs à 40 %. En l'absence de pathologie tumorale sous-jacente, les myosites de l'adulte constituent désormais des affections de pronostic relativement favorable, avec des taux de survie à 5 ans actuels de l'ordre de 90 %. Les facteurs de mauvais pronostic sont l'existence d'une pathologie tumorale associée, un âge élevé, une dysphagie, une atteinte cardiaque, une pneumopathie interstitielle ou une faiblesse des muscles respiratoires accessoires, un début brutal et très fébrile, une thérapeutique initiale inadéquate ou tardive, la race noire, la présence d'anticorps antisynthétase ou anti-SRP. Une récupération complète du déficit n'est cependant observée que chez 30 à 50 % des patients, avec persistance d'un déficit fonctionnel variable chez la majorité des patients *(tab. 31.2* et *tab. 31.3)*.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 31.2 – Complications des myosites.

Complications fréquentes :

– dysphagie

– pneumopathies de déglutition

– pneumopathie interstitielle et fibrose pulmonaire

– troubles du rythme et de conduction

– infections, favorisées par l'immunodépression

– cancer (surtout : poumon, côlon, prostate, sein, ovaire, utérus)

– myopathie cortisonique

– autres complications iatrogènes, de la corticothérapie et des immunosuppresseurs

Complications plus rares :

– autres complications cardiaques : vascularite coronaire, myocardite inflammatoire, prolapsus de la valve mitrale, péricardite...

– autres complications pulmonaires : fibrose pulmonaire médicamenteuse, bronchiolites oblitérantes, hypertension artérielle pulmonaire...

– glomérulopathie, en règle de traduction purement biologique

– complications des vascularites chez l'enfant (perforations et hémorragies digestives)

– calcinose chez l'enfant

Tableau 31.3 – Critères diagnostiques des myosites.

Selon Bohan et Peter (1975)

1. Atteinte symétrique des muscles des ceintures avec ou sans atteinte pharyngée

2. Histologie musculaire montrant une nécrose des fibres avec une atrophie et des foyers de régénération associés à des infiltrats inflammatoires mononucléés

3. Elévation des enzymes musculaires

4. Triade électromyographique caractéristique : potentiels d'unités motrices courts et polyphasiques, fibrillation et décharges répétées à haute fréquence

5. Au cours des DM, présence d'un érythème péri-orbitaire, péri-unguéal, ou de la face d'extension des articulations

La polymyosite est certaine lorsque existent les 4 premiers critères

Le diagnostic de dermatomyosite requiert en plus la présence de signes cutanés

Critères 1995 (Tanimoto *et al.*)

1. Lésions cutanées :

a. érythème liliacé des paupières

b. papules de Gottron

c. érythème de la face d'extension des grosses articulations périphériques (coudes, genoux)

2. Déficit moteur proximal

3. Elévation des enzymes musculaires : CPK ou aldolase

4. Myalgies spontanées ou provoquées

5. Trace myogène à l'électromyogramme

6. Anticorps anti-JO1 positif

7. Arthralgies ou arthrites non destructrices

8. Signes d'inflammation systémique (fièvre, élévation de la CRP ou de la VS > 20 mm/h)

9. Histologie musculaire caractéristique

Dermatomyosite : au moins un des critères a, b ou c de l'item 1, associé à au moins 4 des items de 2 à 9 (sensibilité de 94,1 % et spécificité de 90,3 %)

Polymyosite : au moins 4 des items de 2 à 9 (sensibilité de 98,9 % et spécificité de 95,2 %)

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

B Spécificités de la dermatomyosite

Chez l'enfant, les vascularites de la DM peuvent être responsables de complications gravissimes à type de perforations ou hémorragies. L'évolution des calcinoses étendues est généralement péjorative. L'évolution se fait dans la majorité des cas vers l'aggravation progressive ou au mieux la stabilisation malgré les différentes thérapeutiques, responsable d'une invalidité résiduelle *(tab. 31.4)*.

Tableau 31.4 – Caractéristiques distinctives entre polymyosite et dermatomyosite.

Caractéristiques	Polymyosites	Dermatomyosites
Age de début	Adulte	Enfant ou adulte
Manifestations cutanées	Absentes	Présentes
Terrain génétique	HLA-DR3, DR5	HLA-DR7
Virus	HIV, HTLV-1, coxsackies ?	Non prouvé
Capillaroscopie	Normale	Anomalies capillaires
Auto-anticorps	Anticytoplasmiques : antisynthétases, anti-SRP	Antinucléaires : anti-Mi-1 et Mi-2
Biopsie musculaire	Nécroses et infiltrats diffus, pas de lésions vasculaires, pas de dépôts endothéliaux, infiltrat CD8, macrophages, NK	Nécroses et infiltrats centrés par les vaisseaux, lésions endothéliales, dépôts d'Ig et de complément, infiltrat B, CD4 et macrophages
Mécanismes	Immunité cellulaire : lésions cytotoxiques dirigées contre la fibre musculaire	Immunité humorale dirigée contre les capillaires musculaires responsable d'une ischémie musculaire

C Spécificités de la polymyosite

L'évolution de la PM chronique s'effectue le plus souvent vers une amélioration significative, voire une rémission sous traitement. Une récupération complète n'est cependant observée que chez 30 à 50 % des patients, avec persistance d'un déficit fonctionnel variable chez la majorité des patients *(tab. 31.4)*.

D Myosite à inclusions

L'évolution spontanée s'effectue généralement vers une aggravation progressive et lente. Certaines observations de stabilisation ou de rémissions, spontanées ou sous traitement, ont été rapportées, mais sont le plus souvent transitoires.

VII Traitement des myosites

A l'heure actuelle, malgré des différences physiopathogéniques essentielles, la démarche et la prise en charge thérapeutiques des PM et DM sont identiques *(tab. 31.5)*.

A Traitement étiologique des PM et DM

1 Corticothérapie

Les PM et DM sont des affections rares mais graves dont la mortalité spontanée s'élève à 70 %. Leurs traitements restent encore à l'heure actuelle empiriques, et sont encore superposables malgré des mécanismes physiopathogéniques différents. La corticothérapie

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

cortisonique à 3 ans. Les doses utilisées sont généralement de 2 à 3 mg/kg/j *per os*. L'efficacité du méthotrexate est notée, sur les séries publiées, dans 50 à 70 % des cas. Le méthotrexate semble supérieur à l'azathioprine, notamment dans certains sous-groupes de myosites associées aux antisynthétases. Son utilisation permet en règle une épargne cortisonique. L'administration s'effectue par injection hebdomadaire intramusculaire ou intraveineuse à la posologie de 0,4 à 0,6 mg/kg par semaine. Il existe des succès limités du cyclophosphamide en association avec la prednisone dans certaines myosites avec pneumopathie interstitielle. Plusieurs petites études ouvertes ont montré l'intérêt de la ciclosporine dans 50 à 70 % des myosites corticorésistantes, voire en première intention. Son efficacité semble supérieure dans les DM de l'enfant. Son action semble cependant purement suspensive. Le FK506 pourrait constituer une alternative thérapeutique intéressante.

3 Immunoglobulines intraveineuses (Ig IV)

L'intérêt des Ig IV dans les myosites corticorésistantes a récemment été rapporté. Leur efficacité est estimée à 60-70 % des PM/DM. Les Ig IV sont utilisées à la dose de 2 g/kg par cure de façon mensuelle. Les Ig IV sont actuellement proposées en alternative aux immunosuppresseurs, ou en cas d'échec de ceux-ci. Leur tolérance est excellente, mais leur prescription doit être réfléchie compte tenu de l'origine biologique humaine des Ig IV et de leur coût. L'amélioration clinique des DM sous Ig IV s'accompagne d'une réduction des dépôts intravasculaires du C5bC9, de l'expression du CMH I par les myocytes et d'une augmentation de la densité vasculaire aux biopsies réalisées après Ig IV. L'efficacité des Ig IV semble moindre en première intention, limitant leurs indications aux formes virо-induites ou en cas de contre-indication aux corticoïdes.

4 Autres thérapeutiques

De nombreuses études ouvertes ont rapporté l'intérêt éventuel des plasmaphérèses dans les PM ou DM, résultats discutés par une étude randomisée. Les plasmaphérèses peuvent être indiquées dans les myosites aiguës, graves et rebelles, en association systématique à un agent immunosuppresseur ou à des Ig IV pour éviter tout rebond à l'arrêt. L'irradiation corporelle totale a été utilisée avec quelques succès, en règle transitoires, dans les myosites sévères et rebelles au prix d'effets secondaires parfois graves voire mortels. Enfin, l'hydroxychloroquine peut être utile dans les lésions cutanées de DM, mais ne possède aucune action sur les manifestations musculaires.

B Traitement symptomatique dans les PM et DM

La survenue de troubles de déglutition impose l'arrêt de l'alimentation par voie orale, une alimentation entérale ou parentérale et une surveillance en milieu réanimatoire. La prévention des pneumopathies d'inhalation, la kinésithérapie (passive et douce lors des poussées inflammatoires) et l'ergothérapie sont indispensables dans la prise en charge de ces patients.

C Traitement des myosites à inclusions

Actuellement, aucune thérapeutique n'a montré son efficacité dans les différentes formes de myosites à inclusions, qu'il s'agisse de corticoïdes, plasmaphérèses, immunosuppresseurs ou d'irradiation corporelle totale. Quelques succès modérés ont parfois été notés avec l'association corticoïdes-méthotrexate ou corticoïdes-Ig IV. Les traitements symptomatiques – prévention des pneumopathies d'inhalation, kinésithérapie, ergothérapie – sont systématiquement associés.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Ouvrages de référence

Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. A computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. Medicine (Baltimore) 1977 ; 56 : 255-86.

Calabrese LH, Mitsumoto H, Chou SM. Inclusion body myositis presenting as treatment-resistant polymyositis. Arthritis Rheum 1987 ; 30 : 397-403.

Chérin P. Recognition and management of myositis. Drugs 1997 ; 54 : 39-49.

Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. N Engl J Med 1991 ; 325 : 1487-98.

Miller FW. Seasonal, geographical, clinical and immunogenetic associations of the myositis-specific autoantibodies. *In :* Serratrice G, Pellissier JF, Pouget J, Blin O, Branger D, Turc F *et al.*, eds. Nervous system muscles and systemic diseases. Paris : Expansion scientifique française, 1993 : 123-7.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 32

Sclérodermies systémiques

Pierre-André Bécherel, Thomas Papo

La sclérodermie figure la « connectivite » au sens le plus pur du terme dans la mesure où il s'agit d'une maladie généralisée du tissu conjonctif, surtout responsable d'une fibrose collagène et d'une vasculopathie de la peau et de différents viscères (tube digestif, poumon, rein). La maladie a une prévalence faible, de 25 à 250 cas par million d'habitants, commence vers l'âge de 40 ans avec un sex-ratio de l'ordre de 15 F/1 H.

I Physiopathologie

La sclérodermie systémique (SS) est une maladie du tissu conjonctif caractérisée par trois composantes :
— induration et épaississement de la peau et des organes liés à un dépôt excessif de collagène ;
— atteinte à la fois de la microcirculation et des vaisseaux plus larges (phénomène de Raynaud) ;
— dégénérescence fibreuse des muscles, articulations et viscères, comme l'œsophage, le tube digestif, le cœur, les poumons et les reins.

La maladie est caractérisée par la présence d'auto-anticorps antinucléaires. Ils se divisent en anticorps antitopo-isomérase I (SCL-70), protéine nucléaire n'appartenant pas aux histones, chargée de dérouler le double brin d'ADN avant la réplication, et en anticorps anticentromères. Des résultats récents suggèrent qu'au cours de la SS, les réponses anticorps sont liées au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les réponses anticentromères et anti-SCL-70 semblent liées aux allèles HLA-DQB1, bien que les allèles DPB1 et DRB1 puissent aussi jouer un rôle. Les molécules de classe II seraient aussi impliquées : les anticentromères seraient liés à DQ5 et DQ7, et les anti-SCL-70 à DQ5, DQ6 et DQ7.

A Pathogénie de la SS

Quoique largement méconnue, elle semble impliquer à la fois le système immunitaire, le métabolisme du tissu conjonctif et les cellules endothéliales. Dans le tissu conjonctif, il existe un dépôt excessif de composants de la matrice extracellulaire comme le collagène, la fibronectine et les glycosaminoglycanes. Les cultures de fibroblastes dermiques de ces malades synthétisent du collagène plus que des fibroblastes normaux. Des lymphokines comme l'IL-2, l'IL-4 et l'IL-6 sont détectées dans le sérum des sujets atteints de sclérodermie localisée, mais pas chez les sujets contrôles. Comme l'IL-4 est connue pour sti-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

muler la synthèse de matrice extracellulaire par des fibroblastes *in vitro*, et que l'IL-6 stimule la prolifération fibroblastique, ces lymphokines pourraient jouer un rôle dans le déclenchement des manifestations de sclérodermie localisée. Si l'on suppose que des mécanismes identiques sont en cause dans la SS, ces lymphokines pourraient avoir le même effet. Des facteurs de croissance comme le PDGF *(platelet derived growth factor)* et le FGF *(fibroblast growth factor)* pourraient sélectionner une population de fibroblastes produisant des taux élevés de collagène.

Les dysfonctionnements vasculaires sont illustrés par le syndrome de Raynaud chez près de 90 % des malades. Les explications des altérations endothéliales dans la SS comprennent une possible exposition à des toxines produites par des cellules T activées ou le complément. Les lésions vasculaires peuvent favoriser la migration des lymphocytes CD4 ou CD8 et des monocytes à travers la paroi endothéliale. Le rôle des intégrines dans l'infiltrat inflammatoire de la sclérodermie est très probable puisque dans certains travaux on retrouve une expression accrue des β1 et β2-intégrines ainsi que d'ICAM-1 et ELAM-1 en peau pathologique mais pas en peau saine. Ces molécules pourraient donc favoriser le *homing* des lymphocytes pathogènes dans la peau par le biais de leur adhésion aux cellules endothéliales, notamment à la phase précoce de la maladie.

B Théorie auto-immune classique

Jusqu'à récemment, la production d'anticorps antinucléaires était considérée comme un événement central dans la pathogénie de la sclérodermie. Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer la perte de tolérance au cours de la SS. La plus communément admise concerne une rupture vis-à-vis des antigènes du soi. Il s'agit soit d'une sélection positive devant la présentation aberrante d'auto-antigènes dans le thymus, soit d'une sélection négative avec échec de l'apoptose des lymphocytes autoréactifs.

C Nouveaux concepts de l'auto-immunité dans la SS

Les similitudes entre la GVH sclérodermiforme et la SS, ainsi que la prédominance féminine, notamment après les grossesses, ont fait évoluer les concepts en matière de pathogénie de la SS.

La GVH aiguë est une complication de la greffe de moelle allogénique survenant par définition dans les 100 jours après la transplantation. Elle survient chez près de 80 % des malades à des degrés de gravité variables. Les principaux organes cibles sont la peau, le foie et le tractus gastro-intestinal. Les signes les plus classiques de GVH cutanée aiguë sont une fièvre, un exanthème maculopapuleux, parfois associés à une anorexie, des nausées et vomissements et une diarrhée. Ces symptômes sont liés à la présence de lymphocytes essentiellement CD8+ dans le greffon. Ces cellules s'activent après contact avec des cellules présentatrices d'antigènes du receveur et provoquent alors les lésions de GVH aiguë.

La GVH chronique est une complication plus tardive. Elle se développe souvent après une GVH aiguë. Elle est principalement marquée par une atrophie et une sclérose cutanée, un syndrome sec, des désordres pigmentaires et un déficit immunitaire. Il en existe une forme lichénoïde, et une forme scléreuse. La physiopathologie est différente de la forme aiguë. L'interféron gamma semble jouer un rôle essentiel dans la synthèse accrue de collagène. Le rôle d'autres cytokines comme le TNF alpha, l'IL-1 et l'IL-6 est également possible. Certains ont aussi évoqué le rôle déclencheur d'infections virales comme le zona ou le CMV. La GVH peut aussi survenir après greffe d'organes solides, ou transfusion de

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

atteints de syndrome de Raynaud développeront une sclérodermie systémique. Cet acrosyndrome au froid comporte par définition une phase syncopale, facilement diagnostiquée à l'interrogatoire : les doigts deviennent blancs avec une limite horizontale bien décrite par le patient, touchant souvent tous les doigts sauf le pouce, de façon symétrique. Une sensation d'engourdissement ou d'hypoesthésie est fréquente. Parfois le syndrome est asymétrique, touche les pouces, les pieds, le menton, les oreilles ou la langue.

La présence de mégacapillaires en capillaroscopie est spécifique d'une atteinte systémique : sclérodermie surtout, mais aussi dermatomyosite, lupus ou syndrome de Sharp.

B Atteinte cutanéomuqueuse : lésions principales

Le diagnostic est essentiellement clinique. La sclérose doit se voir (disparition des plis, aspect lisse et tendu, dépilation) et se palper (induration, infiltration). Elle commence souvent par les doigts, qui s'effilent et sont progressivement immobilisés en flessum. Des ulcérations hyperalgiques, parfois une véritable acrolyse, peuvent survenir. L'atteinte faciale limite l'ouverture buccale, efface les lèvres.

Les télangiectasies sont parfois profuses, cutanéomuqueuses, impossibles à distinguer d'une véritable maladie de Rendu-Osler.

L'hyperpigmentation prédomine sur les zones scléreuses. Sur peau noire, la sclérose est souvent achromique.

La calcinose, visible radiologiquement, ne pose de problème important que lorsqu'elle s'extériorise avec des ulcérations chroniques crayeuses parfois source de surinfection, dans des localisations variées : doigts, parties molles des membres...

C Atteinte digestive

La majorité (75-90 %) des patients souffrent de symptômes digestifs, d'origine principalement œsophagienne.

La base lésionnelle qui prévaut est l'atteinte de la couche musculeuse du tube digestif. Les cellules musculaires lisses disposées de façon longitudinale s'atrophient et se fragmentent progressivement ; une fibrose collagène diffuse se développe. Deux théories non exclusives s'affrontent :

— vasculaire, qui impute les lésions musculaires à un mécanisme ischémique d'occlusion artériolaire ;
— neurogène, qui fait dépendre l'atrophie des cellules musculaires lisses d'une neuropathie autonome préalable.

La diminution et la désorganisation du péristaltisme, une pression du sphincter inférieur de l'œsophage anormalement basse expliquent le reflux gastro-œsophagien et ses complications (œsophagite, endobrachyœsophage, sténose) explorées par l'interrogatoire et la fibroscopie œsogastrique. La manométrie œsophagienne est une méthode sensible, reproductible et relativement peu invasive pour le diagnostic positif de la dyskinésie. Le transit baryté, la pH-métrie des 24 heures, la scintigraphie et *a fortiori* l'étude électrophysiologique ne se justifient pas à notre sens « automatiquement » en cas de sclérodermie, et doivent être discutés avec le gastroentérologue. Parfois une béance œsophagienne anormale est repérée sur le TDM thoracique.

L'atteinte de l'estomac et du grêle peut comprendre une malabsorption, non seulement par atteinte pariétale mais aussi luminale, induite par la pullulation microbienne, et des épisodes de pseudo-obstruction responsables de symptômes récurrents : anorexie, nausées et vomissements, satiété précoce, distension et douleurs abdominales, constipation

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

ou diarrhée. Une altération générale profonde peut alors s'installer. Les diverticules du grêle compliquent la dyskinésie. Dans un autre registre, l'angiopathie responsable des mégacapillaires et des télangiectasies peut s'étendre à tout le tube digestif et représenter une source de saignement par « angiodysplasie », de diagnostic souvent difficile ; une forme particulière de gastropathie vasculaire associée à la sclérodermie est représentée par l'estomac « pastèque ». Enfin, la pneumatose intestinale mérite d'être reconnue car elle peut passer pour une perforation d'organe creux et encourir une sanction chirurgicale imméritée et dangereuse ; en effet, la formation de poches gazeuses au sein de la paroi intestinale peut aboutir à la libération intrapéritonéale de gaz, c'est-à-dire à un pneumopéritoine typique radiologiquement et parfois chronique voire asymptomatique, sans qu'il y ait de perforation transmurale intestinale.

L'atteinte colique (constipation, diverticules, angiodysplasies) est plus rare.

Une insuffisance pancréatique externe a été parfois rapportée. Surtout, une cirrhose biliaire primitive s'associe volontiers à une sclérodermie de type CREST et à un syndrome de Gougerot-Sjögren : c'est le syndrome de Reynolds.

D Atteinte rénale

La « crise rénale » est l'apanage des sclérodermies diffuses, compliquant subitement la maladie au cours des premières années d'évolution, dans 10-20 % des cas. Le plus souvent, il s'agit d'un événement aigu et unique qui peut conduire brutalement à l'insuffisance rénale terminale définitive, voire au décès.

Il s'agit grossièrement d'une ischémie glomérulaire majeure responsable d'une insuffisance rénale aiguë, d'un hyperaldostéronisme secondaire avec HTA maligne, auxquels s'associe fréquemment une microangiopathie thrombotique de type syndrome hémolytique et urémique.

Le tableau histologique d'artériolopathie (hyperplasie intimale parfois oblitérante) intrarénale plaide pour une relation cause-effet, sans démonstration définitive puisque, d'une part, certaines patientes sclérodermiques ont une histologie comparable sans néphropathie biologique ou clinique et, d'autre part, les images de néphro-angiosclérose peuvent apparaître comme une conséquence chez des patients non sclérodermiques souffrant d'HTA d'autre origine.

L'utilisation d'une corticothérapie générale préalable paraît constituer un risque significatif pour la survenue d'une crise rénale dans les études cas-contrôles, sans explication physiopathologique satisfaisante.

En revanche, le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez les sclérodermiques hypertendus paraît prévenir la survenue d'une crise rénale. Son administration précoce dans une crise débutante améliorerait nettement le pronostic avec une survie à 1 an qui passe de 15 % sans traitement à 76 %, dans la plus grosse série publiée.

E Atteinte pulmonaire

Schématiquement, les deux complications principales recoupent la partition nosologique de la sclérodermie. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) survient surtout dans la forme limitée de type CREST alors que la pneumopathie interstitielle fibrosante complique essentiellement les formes diffuses.

L'HTAP peut être considérée comme semblable à l'HTAP primitive « idiopathique », dans la mesure où elle est le plus souvent indépendante d'une pathologie thromboembolique, d'une hypoxie chronique d'origine pulmonaire ou d'une insuffisance cardiaque gauche.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

L'hypertension artérielle systémique est préférentiellement traitée par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, afin de prévenir la crise rénale aiguë.

L'hypertension artérielle pulmonaire symptomatique fait l'objet dans tous les cas d'une anticoagulation orale efficace et, lorsqu'elle est sévère, de la mise en place d'une perfusion continue (seringue électrique ambulatoire) de prostacyclines.

La corticothérapie n'est pas indiquée *a priori* dans la sclérodermie, sauf cas particulier, myosite importante par exemple.

Le traitement de fond n'est pas codifié et l'abstention est régulièrement adoptée en l'absence de défaillance viscérale ou de sclérose invalidante. La précocité de l'instauration du traitement (moins de 24 mois après le début des signes de sclérose diffuse) est probablement fondamentale pour prévenir l'aggravation de la sclérose. La D-pénicillamine, le méthotrexate font encore l'objet d'études prospectives. L'association de corticoïdes et de cyclophosphamide se justifie pour certains dans les atteintes pulmonaires (HTAP, fibrose) évolutives. L'interféron gamma pourrait trouver une place dans l'alvéolite fibrosante.

Les techniques « lourdes », comme la greffe de cellules souches hématopoïétiques, font l'objet de protocoles spécialisés dans les cas évolutifs de mauvais pronostic, comportant des lésions « réversibles » et sans défaillance fonctionnelle installée importante.

Ouvrages de référence

Amento EP. Immunologic abnormalities in scleroderma. Semin Cut Med Surg 1998 ; 17 : 18-21.

Artlett CM, Smith JB, Jimenz SA *et al*. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. N Engl J med 1998 ; 338 : 1186-91.

Herrick AL. Advances in treatment of systemic sclerosis. Lancet 1998 ; 352 : 1874-5.

Herron GS, Romero LI. Vascular abnormalities in scleroderma. Semin Cut Med Surg 1998 ; 17 : 12-7.

Kaal SE. Systemic sclerosis : new insights in autoimmunity. Proc Soc Exp Med Biol Med 1999 ; 222 : 1-9.

Liu B. The pathogenesis of cutaneous fibrosis. Sem Cut Med Surg 1998 ; 17 : 3-11.

Minai OA, Dweik RA, Arroglia AC. Manifestations of scleroderma pulmonary disease. Clin Chest Med 1998 ; 19 : 713-31.

Rose S, Youg MA, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. Gastroenterol Clin North Am 1998 ; 27 : 563-94.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 33

Maladie de Horton

Thierry Généreau

I Généralités

La maladie de Horton (MH) est la plus fréquente des vascularites systémiques. Certaines de ses caractéristiques la distinguent des autres vascularites :
— elle touche électivement les sujets âgés ;
— elle n'atteint que les artères de gros et moyen calibre ;
— elle atteint préférentiellement les artères du visage et le réseau de l'artère carotide externe ;
— elle fait courir un risque spécifique de cécité par névrite optique ischémique antérieure aiguë.

L'expression clinique de la MH est très polymorphe et souvent très atypique. La façon usuelle de confirmer son diagnostic est de pratiquer une biopsie d'artère temporale (BAT) pour rechercher l'expression histologique de la maladie.

II Epidémiologie

La MH atteint plus fréquemment les populations nordiques à peau claire mais est possible avec une incidence moindre dans toutes les races. Son incidence moyenne peut être évaluée entre 5 et 9/100 000 habitants (17 à 25/100 000 dans la population de plus de 50 ans) et croît avec l'âge. Sa prévalence est de 200/100 000 chez les personnes âgées de plus de 50 ans.

En effet, la MH atteint presque uniquement des sujets de plus de 50 ans et l'âge moyen au diagnostic varie entre 70 et 80 ans selon les séries. Les artérites temporales survenant chez des sujets plus jeunes sont des entités distinctes.

Soixante-dix pour cent des patients sont des femmes, ce qui est en partie expliqué par le sex-ratio des sujets en âge d'avoir une MH.

Il existe un terrain génétique favorisant (l'antigène HLA-DR4 est présent chez environ 60 % des sujets et 2/3 des patients expriment au moins 1 variant allélique HLA-DRB1*04 – surtout HLA-DRB1*0401 et *0404). La presque totalité des patients partagent une séquence commune de 4 acides aminés de la deuxième région hypervariable de la molécule HLA-DRB1, située au fond du site de liaison de la molécule à l'antigène.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

du cuir chevelu est un signe classique relativement peu spécifique quand il n'est pas associé à d'autres signes évocateurs de MH.

D'autres signes évocateurs, l'ischémie franche de la langue et la nécrose du cuir chevelu, sont cependant très rares.

De nombreux signes ophtalmologiques ont été décrits au cours de la MH (paralysies oculomotrices de tous types dans 10-15 % des cas, myosis, mydriase, ptosis, exophtalmie, ischémie du segment antérieur de l'œil) mais le plus grave est la baisse brutale d'acuité visuelle le plus souvent due à une névrite optique ischémique antérieure aiguë. Elle réalise une amaurose brutale, parfois initialement réversible, mais définitive quand elle est constituée. Sans traitement, elle se bilatéralise fréquemment. D'autres neuropathies optiques ont plus rarement été signalées au cours de la MH comme une névrite optique rétrobulbaire, une ischémie choroïdienne, une oblitération de l'artère centrale de la rétine.

Certaines manifestations cliniques extracéphaliques sont extrêmement utiles au diagnostic de MH en association avec les signes faciaux, mais peuvent être très trompeuses quand elles sont isolées. Le syndrome rhumatologique le plus habituel est la pseudopolyarthrite rhizomélique, enraidissement inflammatoire des ceintures et de la nuque, présente chez 50 % des patients. Des signes périphériques sont présents chez 5 % des patients (rhumatismes inflammatoires périphériques non destructeurs ou syndrome RS3PE). Les signes respiratoires (10 à 30 % des cas) peuvent être révélateurs : toux sèche tenace le plus souvent, parfois épanchement pleural et atteintes parenchymateuses pulmonaires de tous types. Les signes neurologiques extraophtalmologiques sont de deux types : accidents ischémiques cérébraux, le plus souvent par embolie à partir de réseau vertébral, plus rarement par embolie d'origine carotidienne interne ou par vascularite cérébrale, et rares neuropathies périphériques ischémiques (neuropathie sciatique ou de la racine C5 surtout, rares multinévrites) et infarctus médullaires. L'atteinte des gros vaisseaux extracéphaliques est mal évaluée, probablement sous-estimée. L'aorte est atteinte chez 20 à 40 % des patients, le plus souvent dans son segment thoracique ; cette atteinte peut être infraclinique ou être responsable d'un tableau d'ischémie de membre, d'insuffisance valvulaire aortique, de dilatation anévrismale, voire de dissection et de rupture aortique. Les patients atteints de MH ont un risque majoré de développer une dilatation anévrismale de l'aorte pendant les années qui suivent leur guérison, probablement à cause de la destruction pariétale survenue à la phase aiguë de la vascularite. Tous les autres vaisseaux gros et moyens issus de l'aorte peuvent être touchés (atteinte artérielle des membres supérieurs et inférieurs, ischémie myocardique ou digestive, vascularites des organes abdominaux...).

Ainsi, les symptômes les plus spécifiques doivent être recherchés alors que la plupart des patients atteints de MH se présentent avec des manifestations avérées apparemment banales pour l'âge. La plupart des manifestations cliniques de la maladie sont de nature ischémique. Il reste aussi à noter que les signes cutanés sont exceptionnels (pas de purpura au cours de la MH) en dehors des nécroses du visage, de même que les signes néphrologiques, ce qui traduit probablement l'absence d'inflammation des petits vaisseaux dans cette maladie.

V Biologie

Le principal signe biologique de la MH est un important syndrome inflammatoire, idéalement apprécié sur les protéines de l'inflammation (protéine C réactive et fibrinogène), la vitesse de sédimentation étant un examen d'interprétation plus difficile chez les sujets

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

âgés. Le syndrome inflammatoire est généralement majeur (CRP > 100 mg/L, fibrinogène > 6 g/L, VS > 100 mm à la première heure), parfois plus modéré. D'authentiques MH sans syndrome inflammatoire ont été décrites (2 à 5% des cas). Des anomalies modérées du bilan hépatique sans traduction clinique (cholestase anictérique voire augmentation à 2 fois la normale des transaminases) sont décrites chez 30 à 69% des patients. Des anticorps antiphospholipides à taux généralement faibles sont décrits chez 50% des patients mais disparaissent au cours du traitement et semblent secondaires à la MH. Aucun autre marqueur biologique sensible et spécifique n'est actuellement disponible pour son diagnostic.

VI Radiologie

Les artériographies (carotidiennes externes ou sélectives temporales), gestes invasifs, avaient de nombreux faux positifs et faux négatifs. La rentabilité du Doppler artériel isolé est limitée par les faux positifs liés aux artériopathies séniles non inflammatoires ; certaines MH authentiques n'entraînent pas de retentissement sur le flux artériel.

L'adjonction de l'échographie au Doppler couleur est un moyen diagnostique prometteur, permettant de voir les anomalies du flux mais aussi la paroi vasculaire. La visualisation échographique d'un halo péri-artériel semble très évocatrice du diagnostic. Ce halo n'est présent que dans 70% des cas et certains faux positifs ont été décrits. De plus, seuls des opérateurs expérimentés disposant de sondes d'échographie très performantes peuvent reconnaître les signes évocateurs de MH. L'échographie Doppler ne peut donc se substituer à la biopsie d'artère temporale.

VII Anatomopathologie

Les segments artériels atteints par la MH sont de gros ou de moyen calibre. L'aspect le plus typique est celui d'une pan-artérite segmentaire sans nécrose avec un infiltrat inflammatoire mononucléé comportant des cellules géantes au contact de la limitante élastique interne qui est détruite ou très fragmentée. Cet aspect n'est cependant pas pathognomonique et peut s'observer dans d'autres vascularites. Dans 30 à 50% des cas, les cellules géantes sont absentes.

VIII Diagnostic

Le diagnostic de MH doit être rapidement évoqué chez un sujet âgé inhabituellement céphalalgique ou ayant d'autres signes céphaliques évocateurs. Il ne doit pas cependant être porté par excès et d'autres causes fréquentes de céphalées du sujet âgé (processus expansif intracrânien, sinusite, glaucome...) doivent être éliminées. La certitude diagnostique ne peut être apportée que par la biopsie d'artère temporale (ou beaucoup plus rarement d'un autre segment artériel si des signes inflammatoires y sont présents). Cette biopsie, réalisée sous anesthésie locale, est peu invasive. La qualité de sa réalisation est fondamentale car la sensibilité de la biopsie est directement proportionnelle à la longueur du segment artériel prélevé. La contribution diagnostique de quelques millimètres d'artère temporale est faible et le prélèvement doit être refait si la suspicion diagnostique est forte.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 34

Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles et vascularites : granulomatose de Wegener, polyangéite microscopique

Thomas Papo, Du Le Thi Huong

I Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)

A Généralités

Les auto-anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et des monocytes (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ou ANCA) ont acquis leurs lettres de noblesse en devenant un marqueur de la granulomatose de Wegener. Les ANCA ne constituent pas seulement un test diagnostique ou d'évolutivité des vascularites, ils représentent également un outil conceptuel et nosologique : la granulomatose de Wegener fait désormais figure de maladie auto-immune à part entière. C'est en 1982 que la présence d'ANCA dans le sérum de patients atteints de glomérulonéphrite nécrosante a été observée de façon princeps, mais le lien avec la maladie de Wegener a été établi formellement en 1985.

Les cibles antigéniques des ANCA sont surtout des enzymes contenues dans les granules cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles. Les enzymes principales des granules primaires sont la myéloperoxydase et des sérine-protéases (élastase, cathepsine G, protéinase 3) ; d'autres constituants, comme le lysozyme, pourraient également être antigéniques. Les monocytes contiennent d'ailleurs des granules équivalents. Les granules secondaires se forment plus tardivement dans la différenciation des polynucléaires neutrophiles et renferment la lactoferrine et des protéines de liaison pour la vitamine B12.

La technique de référence pour la mise en évidence des ANCA dans le sérum des patients est l'immunofluorescence indirecte, après fixation des polynucléaires à l'éthanol. Les deux aspects principaux sont définis par une fluorescence cytoplasmique (c-ANCA classique) diffuse finement granuleuse avec renforcement périnucléaire d'une part, et d'autre part par une fluorescence purement périnucléaire (p-ANCA) ou nucléaire. Un 3e type, ou c-ANCA

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

— la possibilité *in vitro* de transfert à la membrane de la protéinase 3, alors accessible aux ANCA, sous l'action synergique du TNF alpha, du TGF bêta et de l'interleukine-8 ;
— la démonstration *in vivo* d'une augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles activés comportant de la protéinase 3 en surface dans le sang des patients atteints de maladie de Wegener ;
— l'activation des polynucléaires et l'augmentation de leur adhésion et de leur cytotoxicité vis-à-vis des cellules endothéliales, induites par les ANCA *in vitro* en grande partie via le récepteur de type IIa pour le fragment Fc des immunoglobulines ;
— la possibilité de fixation (à partir du milieu environnant) et d'expression (à partir du cytoplasme) de la protéinase 3 et de la myéloperoxydase à la membrane des cellules endothéliales, liant les ANCA ;
— la possibilité de cytotoxicité anti-endothéliale dépendante des anticorps par des polynucléaires neutrophiles activés ;
— l'induction par les ANCA de molécules d'adhésion endothéliales, importantes pour le recrutement des monocytes et des lymphocytes ; les ANCA induisent une sécrétion monocytaire accrue d'interleukine-8, puissant agent chémotactique pour les polynucléaires neutrophiles ;
— l'existence d'une réponse lymphocytaire T dans la granulomatose de Wegener peut-être auto-immune spécifique des antigènes des ANCA ;
— la description récente de modèles animaux *in vivo* de néphrite ou de pneumopathie liées aux ANCA.

C Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive

Le « screening » à la recherche d'ANCA utilise l'immunofluorescence indirecte, dont la valeur dépend beaucoup de l'expérience de l'opérateur. En pratique, les méthodes en phase solide qui utilisent des antigènes purifiés sont le complément indispensable de la technique de dépistage en immunofluorescence ; elles permettent de déterminer la spécificité et de quantifier les ANCA. Les c-ANCA antiprotéinase 3 ont une sensibilité de l'ordre de 90 % dans la maladie de Wegener généralisée et active, qui décroît jusqu'à 60 % quand la maladie est localisée ; globalement elle est de 66 %. Les c-ANCA se rencontrent avec une grande spécificité, de l'ordre de 98 %, dans un spectre couvrant principalement la granulomatose de Wegener mais aussi la polyangéite microscopique et certaines glomérulonéphrites à croissants *(tab. 34.2)*. Ils sont virtuellement absents dans la périartérite noueuse « classique ». La valeur prédictive positive des c-ANCA, c'est-à-dire en pratique leur puissance diagnostique, dépend de la prévalence de la granulomatose de Wegener dans la population étudiée ; ainsi quand la prévalence de la granulomatose de Wegener est de 5 % dans la population de malades pris en charge dans un service donné, la valeur prédictive positive théorique n'est que de 63 %.

Tableau 34.2 – Sensibilité des p-ANCA hors vascularites primitives (pathologies principales).

Maladie	Prévalence
Rectocolite hémorragique	60-75 %
Maladie de Crohn	10-20 %
Cholangite sclérosante primitive	60-85 %
Polyarthrite rhumatoïde	20-40 %
Polyarthrite rhumatoïde et Felty	90-100 %
Polyarthrite rhumatoïde et vascularite	50-75 %

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Un titre significatif, en règle faible, de c-ANCA, souvent de type *flat* et non « classique », a été retrouvé chez certains patients souffrant d'affections variées : uvéite, sida, hépatite C, mycobactériose, aspergillose, mucoviscidose, endocardite infectieuse, lymphome non hodgkinien, polyarthrite rhumatoïde. Dans tous ces cas de « faux positifs », la recherche d'anticorps antiprotéinase 3 était soit non réalisée, soit négative. En revanche, la majorité des sérums testés chez des patients atteints d'amibiase hépatique paraît s'accompagner d'une activité ANCA spécifique de la protéinase 3.

Les p-ANCA sont moins spécifiques et peuvent s'observer dans certaines vascularites systémiques, comme la vascularite allergique de Churg et Strauss, dans les glomérulonéphrites à croissants, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus induit, la polychondrite atrophiante ou les colites inflammatoires, voire chez le sujet sain *(tab. 34.3)*.

Les ANCA atypiques sont surtout rencontrés dans les vascularites médicamenteuses (propylthiouracile).

Tableau 34.3 – Sensibilité des ANCA antiprotéinase 3 (pr 3) et anti-myéloperoxydase (MPO) dans les vascularites.

Maladie	Anti-pr 3	Anti-MPO
Wegener	80 %	10 %
Micro-PAN	20 %	50-80 %
PAN classique	< 10 %	< 20 %
Churg-Strauss	10 %	50 %

D ANCA et mesure de l'évolutivité

L'augmentation du titre des c-ANCA a été initialement considérée comme un indice prédictif de poussée clinique de la maladie de Wegener. Certains auteurs ont même proposé de traiter les patients sur ce seul argument biologique. L'étude du NIH, qui concerne la plus grande série publiée de maladie de Wegener, a en fait montré que le titre des ANCA évoluait de façon parallèle à l'activité clinique dans 64 % des cas avec, dans 24 % des cas seulement, une élévation des ANCA précédant la poussée. Dans 36 % des cas, les évolutions clinique et biologique étaient non corrélées voire franchement discordantes. L'augmentation du titre des ANCA a été réévaluée : il s'agit d'un indice de rechute d'une sensibilité de 43 % avec une valeur prédictive positive de 23 %.

II Granulomatose de Wegener, polyangéite microscopique

La pathologie liée à la présence de c-ANCA est dominée par la granulomatose de Wegener, dont la description fait l'essentiel de ce chapitre.

A Epidémiologie

Les données épidémiologiques permettent d'estimer la prévalence de la granulomatose de Wegener à partir de registres hospitaliers, de l'ordre de 3 pour 100 000 habitants.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

B Anatomie pathologique

La granulomatose de Wegener associe histologiquement trois lésions essentielles : granulome tuberculoïde, nécrose et vascularite. Ces trois éléments, analysés isolément, sont ainsi rencontrés dans 20 à 30 % des biopsies en sphère ORL. La triade « complète » n'est observée que dans 3-16 % des cas. La rentabilité diagnostique de la biopsie dépend principalement de la taille du prélèvement, maximale en cas de biopsie à thorax ouvert. D'ailleurs, l'hétérogénéité dans la distribution des lésions, relevée au fil de coupes sériées au sein d'une même biopsie, paraît en soi un élément d'orientation diagnostique.

L'angéite nécrosante est aiguë, circonférentielle, concerne les artérioles et les veinules de petit calibre. Elle peut apparaître isolée, sans granulome ni nécrose tissulaire. Une capillarite est possible, essentiellement en cause dans la glomérulonéphrite nécrosante et les manifestations d'hémorragie intra-alvéolaire. La thrombose d'artères de gros calibre, responsable de nécrose ischémique, paraît sous-estimée alors qu'elle a une part non négligeable dans les cas de défaillance multiviscérale mortelle.

La nécrose peut être tissulaire, extravasculaire, sans paraître coexister avec un phénomène de vascularite. Par ailleurs, la présence de microabcès à polynucléaires est assez fréquente et surtout précoce, constituant un bon argument de présomption en cas de tableau histologique « incomplet ».

C Pathogénie

La responsabilité d'un agent infectieux colonisant les voies aériennes supérieures a été soulevée dès les premières descriptions mais aucune preuve d'une infection causale n'a pu être apportée jusqu'ici, y compris par l'étude du liquide de lavage bronchoalvéolaire. Cependant, un rôle déclenchant est vraisemblable :
— une infection virale ou bactérienne précéderait une poussée dans 45 % des cas de rechute rénale ;
— une prédominance saisonnière (printemps, hiver) de la poussée inaugurale a été notée dans certaines séries ;
— le portage nasal chronique de staphylocoques coagulase positive s'accompagne d'une fréquence significativement plus élevée de rechutes ;
— un antibiotique, le cotrimoxazole, paraît efficace dans le traitement de certaines formes limitées de granulomatose de Wegener et dans la prévention des rechutes.

Une prédisposition génétique reste discutée et les formes familiales sont d'ailleurs exceptionnelles.

Les ANCA participent probablement au schéma lésionnel qui aboutit à une vascularite nécrosante.

Les anticorps anti-cellule endothéliale sont non spécifiques et surtout objectivés en cas de maladie active. Ils pourraient faciliter le recrutement et l'adhésion des leucocytes au contact de l'endothélium.

La participation lymphocytaire T est étayée par des arguments disparates, souvent peu spécifiques :
— infiltrat T présent histologiquement au sein du granulome pulmonaire, qui serait surtout de phénotype auxiliaire Th1 ;
— liaison éventuelle au système HLA ;
— isotype des ANCA de type T-dépendant ;
— élévation du récepteur soluble pour l'interleukine-2, des molécules CD4 et CD8 dans le sérum des patients avec une maladie active ;
— expansion oligoclonale CD4 intense, appréciée par l'analyse du répertoire Vβ des

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

lymphocytes T circulants. Il ne semble pas y avoir d'activation polyclonale des lymphocytes B dans la granulomatose de Wegener.

Enfin, il faut signaler l'existence d'un phénotype proche de la granulomatose de Wegener (atteinte ORL destructrice, pseudochondrite, pneumopathies répétées) chez les patients présentant un déficit génétique en TAP2, protéine intracellulaire nécessaire à l'expression membranaire des molécules HLA de classe I et intervenant dans le *processing* de l'antigène.

D Clinique

La granulomatose de Wegener peut être observée à tous les âges de la vie. L'âge moyen lors du diagnostic se situe entre 40 et 50 ans, avec une légère prédominance masculine dans certaines séries. Le délai diagnostique moyen est de 1 an. Ce délai est en fait extrêmement variable, significativement plus long dans les formes sans atteinte rénale. Le début est généralement marqué par des symptômes nasosinusiens ou respiratoires d'allure banale, dont l'évolution récidivante, le caractère résistant aux traitements antibiotiques, l'association à une fièvre, à une dégradation progressive de l'état général ou à une atteinte viscérale doivent attirer l'attention. Ailleurs, l'évolution peut se faire sur un mode aigu avec l'installation en quelques semaines d'une atteinte diffuse d'emblée, à la fois ORL, pulmonaire et rénale. Il est rare que la glomérulonéphrite soit révélatrice.

1 Atteinte ORL

L'atteinte ORL est la manifestation en règle la plus précoce. Elle touche 70 à 100 % des patients selon les séries.

L'atteinte nasale intègre une obstruction chronique, rhinorrhée mucopurulente voire sanglante rarement compliquée d'anosmie, une rhinite croûteuse, une perforation septale. Un effondrement de la pyramide nasale avec ensellure, comme dans la polychondrite atrophiante, est présente dans 5 à 29 % des cas. La rentabilité des biopsies nasales est de l'ordre de 20 %.

L'atteinte des sinus touche 85 % des patients, souvent associée à une infection polymicrobienne. La pansinusite visualisée au scanner peut adopter un aspect pseudotumoral, associé à une destruction osseuse. Les biopsies des sinus doivent être multiples, permettant d'apporter une confirmation histologique dans 20 à 45 % des cas.

L'atteinte de l'oreille est variée : chondrite du pavillon, otite externe, otite moyenne, surdité de transmission ou de perception, vertige ou nystagmus.

L'atteinte laryngée est peu fréquente et évolue souvent pour son propre compte alors que la maladie générale paraît éteinte. Elle peut se manifester par une dysphonie, une aphonie, un stridor, une dyspnée inspiratoire, voire une détresse respiratoire aiguë. La lésion la plus caractéristique est la sténose sous-glottique. Le traitement par voie générale, corticoïde et immunosuppresseur, entraîne une amélioration objective chez 20 % des patients seulement. Des procédures de désobstruction itératives sont généralement nécessaires.

L'atteinte oropharyngée et salivaire (ulcérations, gingivite hyperplasique, parotidite) est plus rare.

2 Atteinte pulmonaire

Elle est présente dans 50-95 % des cas selon les séries, révélatrice dans environ la moitié des cas. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont une toux sèche, une expectoration hémoptoïque, une dyspnée et une douleur thoracique. Typiquement, les images

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

visibles au scanner sont des opacités nodulaires, de taille variable (de quelques millimètres à plusieurs centimètres), parfois pseudotumorales, le plus souvent multiples, bilatérales, bien limitées, sans distribution topographique particulière et évoluant vers l'excavation dans la moitié des cas. Les infiltrats sont également fréquents et lorsqu'ils sont diffus doivent faire rechercher une hémorragie intra-alvéolaire. Les sténoses bronchiques relèvent du même mécanisme que les sténoses sous-glottiques. Les épanchements pleuraux exsudatifs sont rares et peu abondants. Les adénopathies médiastinales bilatérales sont très rares et doivent *a priori* faire évoquer un autre diagnostic.

La preuve histologique de la granulomatose de Wegener peut être apportée par l'étude de biopsies bronchiques ou surtout pulmonaires transbronchiques voire chirurgicales. La fibroscopie bronchique associée au lavage alvéolaire permet aussi d'écarter un processus tumoral ou une infection, et d'affirmer une hémorragie intra-alvéolaire.

3 Atteinte rénale

La présence d'une atteinte rénale (45-90 % des cas) définit arbitrairement la forme « diffuse » de la granulomatose de Wegener, par opposition à la forme « localisée » sans néphrite. L'impact pronostique de la glomérulonéphrite est majeur : la survie des patients non traités était de 5 mois et 42 % des malades (traités par immunosuppresseurs) auront une insuffisance rénale chronique. Elle succède habituellement aux manifestations respiratoires. La glomérulonéphrite à croissants est rarement initialement isolée. Une périartérite noueuse microscopique est alors parfois suspectée avec un retard diagnostique qui peut aller jusqu'à 6 ans. La présence d'ANCA antiprotéinase 3 au cours d'une glomérulonéphrite nécrosante isolée fournit ainsi un cadre d'attente, entre PAN microscopique et maladie de Wegener limitée (quoique « diffuse », par définition...), et indique dans tous les cas un renforcement de la surveillance « extrarénale ».

Dans près de la moitié des cas, l'atteinte rénale se traduit par une glomérulonéphrite rapidement progressive comportant une insuffisance rénale aiguë avec un risque d'anurie à bref délai *(voir 23)*. Cette glomérulonéphrite est dite « pauci-immune » : il n'y a pas de prolifération cellulaire endocapillaire et l'étude en immunofluorescence est typiquement négative, à l'exception du marquage par le sérum antifibrinogène, régulièrement de forte intensité dans les glomérules et la chambre urinaire. D'autres anomalies (granulome épithélioïde périglomérulaire ou médullaire, thrombose des capillaires glomérulaires, infiltrat lymphohistiocytaire et interstitiel, atteinte tubulaire proximale) sont également possibles. La biopsie rénale est en fait le plus souvent « compatible » avec le diagnostic, sans spécificité franche en l'absence d'artériolite ou de granulome dans la majorité des cas. L'artériographie rénale est le plus souvent normale, révélant exceptionnellement des microanévrismes. Les taux d'ANCA ne paraissent pas corrélés à la créatininémie.

Malgré la mise en route d'un traitement corticoïde et immunosuppresseur, l'insuffisance rénale peut parfois continuer à progresser dans les premières semaines, avant de s'améliorer ou de se stabiliser, surtout si la créatininémie initiale est élevée. L'amélioration des chiffres de créatininémie peut se poursuivre pendant les 6 premiers mois. La protéinurie peut également progresser au début du traitement par amélioration de la filtration glomérulaire. Même au stade d'anurie, un traitement suffisamment rapide et efficace peut permettre de suspendre l'épuration extrarénale voire, à terme, de normaliser les chiffres de créatininémie *(voir 23)*.

Une évolution vers l'insuffisance rénale terminale a été observée chez 10-15 % des patients. L'insuffisance rénale terminale, au contraire de ce qui est observé au cours du lupus systémique, ne s'accompagne pas d'une extinction de la maladie ; les rechutes sont possibles, y compris sur le greffon après transplantation.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

4 Atteinte cutanéomuqueuse

L'atteinte cutanéomuqueuse touche environ la moitié des patients : purpura infiltré, papules, nodules sous-cutanés, ulcérations cutanées, pustules, vésicules, gingivite hyperplasique. D'autres manifestations (induration douloureuse de cicatrice postopératoire, éruption maculopapuleuse, ulcération génitale, erythema elevatum diutinum, xanthome palpébral) sont rapportées de manière anecdotique.

L'examen histologique révèle des lésions de vascularite non granulomateuse dans plus des trois quarts des cas. Des lésions granulomateuses extravasculaires ne sont observées que dans 5 % des cas. Un granulome palissadique, centré par une nécrose extravasculaire, est noté dans 10 % des cas. La présence d'une vascularite granulomateuse paraît exceptionnelle. L'étude en immunofluorescence est peu contributive. Les lésions de purpura ne sont pas granulomateuses et leur biopsie est donc de rentabilité diagnostique médiocre.

5 Atteinte articulaire et musculaire

Des arthralgies, ou moins souvent une arthrite, s'observent dans 60-80 % des cas. Elles sont présentes initialement dans la moitié de ces cas. L'atteinte est polyarticulaire et symétrique dans deux tiers des cas, plus rarement monoarticulaire. Les poignets, les genoux et les chevilles sont les articulations les plus fréquemment atteintes. Lorsqu'une arthrite touche les extrémités de façon symétrique et qu'elle s'accompagne de facteur rhumatoïde, elle peut faire suspecter une polyarthrite rhumatoïde débutante. Cependant, l'évolution n'est ni déformante, ni destructrice bien que des arthrites discrètement érosives aient été décrites. La biopsie synoviale peut mettre en évidence une synovite granulomateuse.

Des myalgies sont fréquentes, rarement rapportées à une myosite aiguë granulomateuse à taux normal d'enzymes musculaires. Elle peuvent suggérer une maladie de Horton ou une pseudopolyarthrite rhizomélique, d'autant qu'une artérite temporale est possible. Le diagnostic est alors redressé par l'apparition secondaire d'une atteinte des voies aériennes.

6 Atteinte oculaire

Rarement inaugurale, elle touche 25-50 % des patients, et est de mécanisme varié : inflammation de contiguïté à partir d'un foyer sinusien ou plus rarement vascularite voire thrombose des artérioles et veinules rétiniennes. Les manifestations les plus fréquentes (dacryocystite...) ne sont pas spécifiques et les aspects les plus typiques sont rares : sclérite et pseudotumeur de l'orbite.

7 Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique concerne 20-50 % des patients. L'atteinte neurogène périphérique est la plus fréquente, similaire à celle observée au cours de la périartérite noueuse : mono ou multinévrite, d'abord sensitive puis mixte, asymétrique, touchant préférentiellement les nerfs sciatiques poplités interne et externe, les nerfs radial et cubital. Lorsque l'atteinte est diffuse, elle peut réaliser un tableau de polyneuropathie périphérique symétrique à prédominance distale. L'électromyogramme montre une atteinte axonale, sensitive et motrice. La biopsie neuromusculaire peut mettre en évidence des lésions de vascularite ou plus souvent leur conséquence sous la forme d'une dégénérescence axonale, responsable d'atrophie musculaire. L'atteinte des nerfs crâniens (II, VI, VII, surtout) est le plus souvent secondaire à l'extension du processus granulomateux à partir des voies aériennes supérieures ou d'une pseudotumeur de l'orbite.

La symptomatologie neurologique centrale est plus rare mais d'une grande variété : accident vasculaire cérébral ischémique, vascularite cérébrale diffuse, hémorragie intracéré-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

brale ou sous-durale, pseudotumeur intracérébrale, hydrocéphalie, thrombose des sinus cérébraux, méningite voire pachyméningite, myélopathie avec paraparésie spastique, syndrome de Claude Bernard-Horner, œdème papillaire isolé.

8 Atteinte urogénitale

Elle peut être révélatrice et touche 1-10 % des patients. Dans ce type d'atteinte, le clinicien doit différencier infection, iatrogenèse liée à la toxicité urothéliale de l'Endoxan®, et atteinte spécifique.

Les lésions prostatiques sont le plus souvent granulomateuses. L'orchite paraît aussi fréquente que la prostatite dans les études autopsiques. L'évolution est également rapidement favorable sous traitement médical. L'urètre, le pénis et le vagin peuvent être le siège de lésions nécrotiques responsables de fistules d'évolution parfois délabrante.

A côté d'atteinte vésicale pseudotumorale ou par vascularite, on relèvera la possibilité de vessie neurogène. La principale difficulté diagnostique concerne la cystite hémorragique et le cancer vésical secondaires à la toxicité urothéliale du cyclophosphamide administré *per os* : la cystoscopie avec biopsies systématiques est indispensable en cas d'hématurie « non glomérulaire » (absence de cylindres hématiques sur la cytologie urinaire), même minime.

Les sténoses urétérales peuvent être uni ou bilatérales et siègent sur la portion pelvienne. Révélées par une hématurie macroscopique, une colique néphrétique, une anurie ou une infection urinaire, elles sont dues à des lésions de vascularite ou à une inflammation granulomateuse, parfois difficile à distinguer d'une fibrose rétropéritonéale.

La nécrose papillaire, observée dans 21,7 % des autopsies, est secondaire à une vascularite des vasa recta et des artères calicielles.

9 Atteinte cardiaque

Elle est relevée dans 5-45 % des cas dans les séries cliniques. Dans une étude autopsique, la fréquence évaluée parmi les cas où le cœur était examiné était de 50 % pour la péricardite, de 25 % pour une myocardite localisée, de 50 % pour une coronarite avec 11 % d'infarctus myocardique. La fréquence anatomique des lésions cardiaques contraste franchement avec la faible incidence des complications cardiaques relevée dans les séries cliniques : seuls 10 malades (6 %) d'une série de 158 patients du NIH avaient une atteinte cardiaque, péricardique dans tous les cas et d'évolution bénigne. Par ailleurs, plusieurs observations isolées mentionnent des atteintes variées : cardiomyopathie, infarctus silencieux, bloc de conduction, troubles du rythme supraventriculaire, pseudotumeur, valvulopathie aortique, tamponnade, péricardite constrictive.

10 Atteinte digestive

Les atteintes digestives sont rarement symptomatiques et n'ont fait l'objet que de descriptions anecdotiques : ulcérations, hémorragies ou perforations siègent surtout sur le grêle, le côlon ou le rectum. Dans le contexte d'une maladie de Wegener, la survenue de douleur abdominale ou d'une diarrhée sanglante doit faire l'objet d'une prise en charge rapide en milieu médicochirurgical, au même titre que la périartérite noueuse.

Les infarctus spléniques, présents dans 77 % des cas autopsiques (Walton), sont rarement symptomatiques. Des anomalies des tests hépatiques sont objectivées avec une fréquence variable. Les études autopsiques retrouvent dans plus de 15 % des cas des lésions granulomateuses ou de vascularite. La possibilité d'ascite, de pancréatite et de cholécystite aiguës a également été rapportée.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

11 Autres manifestations

Ont été plus rarement décrites : pseudotumeurs inflammatoires de tous sièges (rein, sein, espace rétropéritonéal engainant l'aorte et la veine cave inférieure, glandes salivaires, cerveau, etc.), adénopathies superficielles, atteinte endocrinienne (posthypophysaire avec diabète insipide ou antéhypophysaire, ovaires, surrénales, ces deux dernières étant de description anatomique). Les thrombophlébites des membres sont rares.

E Forme localisée, forme diffuse

L'absence d'atteinte rénale lors du diagnostic définit arbitrairement le caractère localisé de la granulomatose de Wegener, par opposition à la forme diffuse, de pronostic plus sévère. Le résultat de la recherche des ANCA ne permet pas de discriminer les formes localisées et diffuses. L'existence de formes de passage, dans une séquence souvent stéréotypée (atteinte ORL puis pulmonaire et enfin rénale), font considérer la granulomatose de Wegener comme ayant un spectre clinique continu.

F Biologie (hors rein)

L'hyperleucocytose neutrophile, l'anémie inflammatoire, la thrombocytose et l'élévation des protéines de l'inflammation sont la règle dans les formes diffuses. Une leucopénie est exceptionnelle et doit faire remettre en question le diagnostic. Une hyperéosinophilie est observée dans environ 10 % des cas, en règle inférieure à 1 500/mm^3.

Une activité rhumatoïde sérique est décelée dans environ la moitié des cas, rarement associée à la présence de cryoglobuline. Il n'y a en général pas d'hypergammaglobulinémie polyclonale. Le complément sérique et ses fractions ne sont pas abaissés. La recherche de facteurs antinucléaires est négative.

La recherche d'ANCA est d'abord réalisée par l'étude du sérum en immunofluorescence. En cas de positivité, la technique ELISA permet de typer la réactivité antigénique des c-ANCA et de titrer l'anticorps antiprotéinase 3.

G Situation nosologique : granulomatose de Wegener et polyangéite microscopique

La maladie de Wegener est une entité anatomoclinique, qui se range à la fois sous la rubrique des granulomatoses et celle des vascularites nécrosantes primitives et systémiques. Le statut de maladie auto-immune, suscité par la découverte des ANCA, est cependant loin d'être étayé de façon comparable à celui de la myasthénie, du purpura thrombopénique idiopathique ou même du lupus systémique. La découverte des ANCA antiprotéinase 3 a cependant eu le mérite de fournir un autre mode d'individualisation de la maladie, différent de l'approche clinique ou de l'histologie.

La principale difficulté nosologique concerne la polyangéite microscopique. Il s'agit d'une pathologie à forte tonalité néphrologique, centrée par une glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune, en fait impossible à distinguer histologiquement de celle de la granulomatose de Wegener *(voir 23)*. Les ANCA sont présents dans la quasi-totalité des cas, p-ANCA mais aussi c-ANCA. L'autre versant clinique est représenté par une hémorragie alvéolaire, complétant un « syndrome pneumorénal ». La polyangéite microscopique est donc une capillarite glomérulaire et pulmonaire. Les néphrologues, très représentés dans les réunions internationales de nomenclature sur les vascularites, ont probablement construit leurs catégories dans le but principal de distinguer la polyangéite microscopique de la PAN classique. Dans la PAN classique, l'atteinte rénale est surtout une ischémie glo-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

toses systémiques, le diagnostic peut se discuter aux confins des infections à germes intracellulaires et des syndromes lymphoprolifératifs (en particulier granulomatose lymphomatoïde de Liebow).

I Traitement

Avant l'utilisation de la corticothérapie, la granulomatose de Wegener était fatale dans un délai moyen de 5 mois, principalement par insuffisance rénale terminale, à une époque qui précédait l'avènement de l'hémodialyse. Ces données statistiques et anciennes ne rendent pas compte du polymorphisme clinique, avec des fluctuations d'activité et une survie spontanée parfois prolongée, en particulier dans les formes localisées. Le traitement actuel de la granulomatose de Wegener a une efficacité globalement satisfaisante au prix d'une iatrogenèse importante, en termes non seulement de morbidité mais aussi de mortalité. De plus, certaines complications du traitement (infections, allergies, insuffisance rénale, hématurie...) sont difficiles à distinguer d'une atteinte spécifique de la maladie. L'innovation thérapeutique vise donc surtout à mettre au point, outre l'utilisation de médicaments nouveaux, des techniques d'administration voire des schémas séquentiels moins toxiques. Ainsi la distinction entre traitement d'attaque et d'entretien, si elle paraît un peu artificielle, a le mérite de désigner deux situations thérapeutiques de finalité essentiellement différente : obtention d'une rémission complète et prévention des rechutes.

1 Traitement d'attaque

a Corticoïdes

Le traitement classique comporte l'association de prednisone à la dose initiale de 1 mg/kg/j et d'un agent cytotoxique. En effet, l'utilisation des seuls corticoïdes en traitement d'attaque, surtout en cas de maladie diffuse avec atteinte rénale, ne permet pas d'obtenir une rémission complète. La dose d'attaque de prednisone est maintenue pendant une durée de 1 mois, qui permet le plus souvent d'objectiver une résolution des signes d'activité. En Europe, la durée totale du traitement corticoïde excède souvent 24 mois et la l'administration reste quotidienne même à faible dose. En cas de défaillance viscérale menaçante ou d'évolution aiguë, la plupart des thérapeutes s'accordent sur l'utilisation initiale de bolus de méthylprednisolone par voie intraveineuse, à raison de 1 g/j pendant les 3 premiers jours relayés par le traitement oral.

Une amélioration du pronostic a été observée dans les années 1960, avec l'introduction des immunosuppresseurs, dont le plus efficace est clairement le cyclophosphamide oral (fauci).

b Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide (Endoxan®) par voie orale est initié à la dose de 2 mg/kg/j, poursuivi 1 an à pleine dose après l'obtention de la rémission complète. Ensuite, il est diminué à raison de 25 mg tous les 2 mois jusqu'à arrêt complet, en l'absence de rechute.

Les effets secondaires du cyclophosphamide oral sont préoccupants, surtout à cause de la toxicité urothéliale de l'acroléine, métabolite d'élimination urinaire. Ainsi dans l'étude du NIH, le taux de cystite hématurique était de 49 %, celui de cancer de vessie de 5 % à 10 ans et de 16 % à 15 ans, à partir de l'instauration du traitement par cyclophosphamide, soit un risque relatif de cancer de la vessie multiplié par 33 par rapport à la population générale. L'absorption de boissons abondantes est conseillée, mais il n'y a pas, au contraire de la voie intraveineuse, de possibilité palliative efficace par le mesna. Par ailleurs, le taux de myélodysplasie est de 2 %. Le risque de néoplasie est multiplié par 2,4, celui de lymphome

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

par 11. Le risque de myélosuppression impose l'arrêt du traitement lorsque le chiffre de leucocytes est inférieur à 3 500/mm^3 ou de polynucléaires neutrophiles à 1 500/mm^3. La tératogénicité de l'Endoxan® impose de proposer un avortement thérapeutique en cas de grossesse sous traitement.

Le cyclophosphamide administré sous la forme de bolus intraveineux toutes les 4 semaines à la dose de 0,5 à 1 g/m^2 est une alternative possible en première intention. En effet, ce mode d'administration, grâce à l'hyperdiurèse et à l'utilisation concomitante d'un protecteur de la muqueuse urothéliale (mesna ou Uromitexan®), annule virtuellement le risque de complication urologique (chez les patients qui n'ont pas reçu auparavant d'Endoxan® oral).

c Méthotrexate

L'association de prednisone et de méthotrexate a été proposée de première intention chez des patients présentant une maladie non sévère, permettant une rémission complète dans 71 % des cas dans un délai moyen de 4,2 mois. Une pneumocystose a été observée dans 3 cas, mortelle dans 2 cas, de survenue précoce chez des patients traités par l'association de méthotrexate et de forte doses de corticoïdes. Les auteurs suggèrent d'ailleurs l'utilisation prophylactique systématique du Bactrim® (à faible dose, 3 comprimés par semaine), pourtant théoriquement contre-indiquée du fait de la toxicité médullaire attendue de l'association des deux médicaments antifoliques.

d Antibiotique

Le cotrimoxazole seul a été proposé dès 1985, sur des bases surtout empiriques, comme traitement d'attaque de granulomatoses de Wegener subaiguës et localisées aux voies aériennes supérieures, sans signes généraux, de façon controversée.

En revanche, en raison du risque élevé de pneumocystose potentiellement mortelle, il paraît indispensable d'adjoindre une prophylaxie par le cotrimoxazole au traitement corticoïde et immunosuppresseur, durant la phase d'attaque, c'est-à-dire pendant la première année de traitement, d'autant qu'il existe une lymphopénie globale (en grande partie iatrogène) parfois profonde.

2 Formes suraiguës, formes résistantes

Les formes aiguës doivent être considérées comme une urgence thérapeutique : même au stade d'anurie, la récupération d'une fonction rénale pratiquement normale est possible, à condition que le traitement soit suffisamment précoce et intensif.

Le traitement des formes résistantes au traitement classique n'est pas codifié : bolus de méthylprednisolone, plasmaphérèses, immunoglobulines intraveineuses à fortes doses, administration hebdomadaire de cyclophosphamide intraveineux.

3 Traitement d'entretien

L'évolution de la granulomatose de Wegener est marquée par un taux de rechutes élevé, de l'ordre de 30 à 50 %, qui peuvent survenir à distance de la première poussée, jusqu'à 20 ans après l'arrêt de tout traitement. Cette donnée fondamentale explique que le traitement immunosuppresseur soit habituellement prescrit pour une durée d'au moins 1 an après l'obtention d'une rémission complète. La diminution des doses est toujours progressive, sur 4 à 6 mois, avant l'arrêt complet.

Pour éviter la toxicité cumulative du cyclophosphamide, des schémas thérapeutiques alternatifs séquentiels, utilisant le cyclophosphamide *per os* pendant une période limitée à l'obtention d'une rémission complète, puis un traitement de relais par un autre médicament (cotrimoxazole, méthotrexate, azathioprine), font l'objet de protocoles en cours.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Dans une étude contrôlée en double insu contre placebo, le cotrimoxazole (2 comprimés de Bactrim fort® par jour pendant 2 ans) a réduit significativement le taux de rechutes chez des patients en rémission complète, qu'ils soient concomitamment traités ou non par prednisolone et/ou cyclophosphamide (environ la moitié des cas).

Le méthotrexate a aussi été proposé après l'obtention d'une rémission complète ou partielle par le traitement classique avec succès.

J Evolution et pronostic

Le pronostic est essentiellement fonction de la présence d'une insuffisance rénale initiale, de l'âge et de la présence de granulome sur les biopsies.

Un aspect particulier à la granulomatose de Wegener est l'importance de la morbidité résiduelle liée à la maladie. Ainsi dans la série du NIH, la majorité des patients restent symptomatiques alors que la maladie est éteinte : une insuffisance rénale chronique est présente dans 46 % des cas, une hypoacousie dans 35 % des cas, une déformation nasale dans 28 % des cas, une sténose trachéale dans 13 % des cas et une baisse d'acuité visuelle dans 8 % des cas, ces handicaps pouvant se conjuguer. Le nombre de rechutes et l'importance des séquelles sont d'ailleurs probablement corrélés. L'importance des séquelles donne cependant la mesure des difficultés médicales, sociales et psychologiques rencontrées par le clinicien en charge des malades.

Ouvrages de référence

Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. Arthritis Rheum 1998 ; 41 : 1521-37.

Le Thi Huong D, Papo T, Wechsler B, Piette JC. Granulomatose de Wegener. *In :* Kahn MF, Peltier A, Meyer O, Piette JC, eds. Maladies et syndromes systémiques. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2000 : 741-61.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 35

Maladie de Behçet

Du Le Thi Huong

La maladie de Behçet est une vascularite systémique dont les critères diagnostiques ont été établis par un groupe de consensus international *(tab. 35.1)*. Cette affection ubiquitaire prédomine dans le bassin méditerranéen et au Japon, où sa prévalence est de 10/100 000 alors qu'elle n'est que de 0,6/10 000 dans le Yorshire. La prévalence est de 80 à 300/100 000 en Turquie. Elle apparaît généralement entre 18 et 40 ans. Un diagnostic porté pour une symptomatologie apparue après 50 ans doit être remis en doute. Le sex-ratio est en faveur des hommes dans les études cliniques, mais il s'inverse dans les études épidémiologiques prenant en compte des formes pour lesquelles le sujet ne consulte pas.

Tableau 35.1 – Critères internationaux de diagnostic de la maladie de Behçet (1990). Sensibilité : 91 %, spécificité : 96 % (d'après the International Group for Behçet's disease).

Ulcérations orales récurrentes, récidivant plus de 3 fois en 12 mois
plus
au moins deux des critères suivants :
– ulcérations génitales récurrentes
– lésions oculaires
– lésions cutanées
– *patergy-test* positif
en l'absence d'autre cause

I Pathogénie

La pathogénie reste inconnue. Différents facteurs, environnementaux, immunologiques et infectieux, ont été incriminés. Les lésions de vascularite sont le siège d'un infiltrat constitué par des cellules T CD4+ qui produisent diverses cytokines : IL-2, IL-10, IL-12, interféron gamma, TNF bêta. Certains sérotypes de streptocoque *sanguis* trouvés chez les sujets atteints de maladie de Behçet ont une réactivité croisée avec la protéine microbienne du choc thermique (HSP ou *heat shock protein*) et un antigène de la muqueuse orale. L'exposition de lymphocytes à des peptides issus de cette protéine HSP entraîne une réponse proliférative spécifique de lymphocytes exprimant le TCR gamma-delta.

Le rôle du virus herpès et du virus de l'hépatite C, un temps évoqué, n'a pas été retenu. En revanche, le rôle déclenchant de poussées d'infections, notamment streptococciques, a

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

conduit à proposer des traitements antibiotiques (pénicilline, minocycline), notamment dans les poussées articulaires et cutanéomuqueuses. La pathogénie de la maladie de Behçet est probablement multifactorielle, l'infection pouvant avoir un rôle inducteur sur un terrain prédisposant.

Une susceptibilité génétique est vraisemblable, compte tenu de la fréquence accrue de HLA-B5, et plus particulièrement de HLA-B51. Plus récemment, une association forte avec un polymorphisme du gène MICA *(major histocompatibility class I-chain-related gene A)*, situé à proximité de HLA-B51, a été discutée.

II Clinique

La maladie de Behçet évolue par poussées successives, parfois favorisées par les traumatismes ou des infections, sans parallélisme entre l'atteinte cutanéomuqueuse et les atteintes viscérales. Une fièvre élevée est rarement observée ; elle doit faire rechercher une complication cardiovasculaire.

L'*atteinte cutanéomuqueuse* est généralement inaugurale. L'aphtose buccale est présente dans 98 % des cas. D'allure banale, sa répétition, la gêne fonctionnelle qu'elle entraîne font rechercher les autres signes de la maladie. La biopsie n'est pas contributive. L'aphtose génitale est présente dans 2/3 des cas. Chez l'homme, elle laisse une cicatrice dépigmentée qui permet un diagnostic rétrospectif. Les aphtes peuvent également siéger sur la muqueuse digestive, entraînant d'exceptionnelles perforations, et sur la marge anale. L'atteinte cutanée associe des nodules, des papules, des vésicules, des pustules, du purpura mais les lésions les plus caractéristiques sont la pseudofolliculite (non centrée par un follicule pileux) et l'hypersensibilité aux points de piqûre, qui peut être mise en évidence par le *pathergy-test* : une papule ou une pustule apparaît 24-48 heures après piqûre de la face antérieure du bras par une aiguille de 20-22 G. Cependant, la sensibilité du test est moindre en cas d'utilisation de matériel jetable et de désinfection cutanée.

L'*atteinte oculaire* est le troisième élément de la triade diagnostique de Hulusi Behçet. Elle se manifeste classiquement par une uvéite antérieure à hypopion, qui peut être asymptomatique et régresse rapidement. L'uvéite postérieure est plus fréquente et plus grave. Elle associe une vasculite occlusive et nécrosante à un Tyndall vitréen. L'angiographie à la fluorescéine montre un engainement périveineux puis périartériel, des dilatations capillaires avec des zones occluses responsables d'hémorragies et d'un œdème rétinien. Le pronostic fonctionnel spontané de l'uvéite est sévère : 50 % de cécité à 5 ans, amélioré par une prise en charge spécialisée fondée sur l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs avec 16 % de pertes oculaires à 6 ans, dont 2 % d'atteintes *de novo*. D'autres lésions oculaires peuvent être plus rarement observées : aphte conjonctival, épisclérite, kératite.

L'*atteinte neurologique* peut s'intégrer à l'atteinte oculaire : paralysie des nerfs oculomoteurs ou atteinte du nerf optique, œdème papillaire par thrombophlébite cérébrale. Elle s'observe dans environ 20 % des cas et est extrêmement variée. Parfois précédée par de la fièvre, des céphalées, elle est dominée par les méningoencéphalites (l'hyperprotéinorachie est habituelle, la cellularité variable : lymphocytaire, leucocytaire ou mixte), les paralysies des nerfs crâniens et le syndrome pyramidal ; plus rarement, elle s'exprime par un syndrome cérébelleux. Exceptionnellement, une neuropathie périphérique ou des troubles psychiques peuvent apparaître, parfois difficiles à dissocier des effets secondaires de la corticothérapie. Contrairement au scanner cérébral, qui est généralement normal, l'IRM montre des hypersignaux généralement multiples et diffus, de taille variable, parfois

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

d'allure pseudotumorale. Le pronostic est sévère : bien qu'amélioré par l'association des corticoïdes et des immunosuppresseurs, le taux de handicaps fonctionnels est de 20 % à 4 ans.

L'*atteinte vasculaire* consiste en une atteinte veineuse et artérielle. Les thromboses veineuses sont observées dans 1/3 des cas. Il peut s'agir de thrombophlébites superficielles, fugaces, retrouvées à l'interrogatoire, ou de phlébites profondes pouvant siéger sur n'importe quel territoire. L'originalité de cette atteinte veineuse tient à la fréquente atteinte des gros troncs. L'atteinte de la veine cave inférieure peut succéder à une atteinte surale ou iliofémorale ou survenir de façon isolée. Associée à des anévrismes artériels pulmonaires, elle définit le syndrome de Hughes-Stovin. L'atteinte de la veine cave supérieure est fréquemment associée à celle de la veine cave inférieure. L'atteinte des veines sus-hépatiques ou syndrome de Budd-Chiari doit être évoquée de principe devant une ascite, une hypertension portale, voire une simple altération du bilan hépatique. Dans une série turque, une thrombose veineuse a été observée dans 53 cas parmi 493 patients atteints de maladie de Behçet ; dans 14 cas (26,4 % des phlébites), il s'agissait d'un syndrome de Budd-Chiari. La maladie de Behçet constitue une des causes non tumorales les plus fréquentes de syndrome de Budd-Chiari. Sa mortalité est élevée : 25 % des cas à court terme. La sémiologie des thromboses veineuses cérébrales est souvent stéréotypée : céphalées, œdème papillaire bilatéral et hypertension intracrânienne. Elles représentent un tiers des manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. L'atteinte artérielle est rare : 3 à 5 % des cas. Elle s'exprime par des sténoses, des occlusions ou des anvrysmes qui peuvent être associés. Elle prédomine sur les gros troncs : aorte abdominale, artères pulmonaires, notamment. Son pronostic est sévère, surtout en cas d'anévrysmes qui exposent au risque de rupture. L'artériographie peut se compliquer d'anévrysme au point de cathétérisme. La chirurgie, lorsqu'elle est possible, peut se compliquer de thrombose du greffon ou d'anévrisme anastomotique.

L'*atteinte articulaire* est fréquente : arthralgies ou oligoarthrite inflammatoire, généralement fixes, prédominant aux genoux et aux chevilles, non destructrices. La sacro-iliaque peut être touchée, parfois dans le cadre d'une spondylarthrite ankylosante associée (2 % des cas). Des ostéonécroses ont été rapportées, sans qu'il soit possible de différencier ce qui est dû à la corticothérapie de ce qui est imputable à la maladie.

L'*atteinte musculaire* est rare : myalgies diffuses ou à prédominance proximale, exceptionnellement myosite vraie. Les enzymes musculaires sont rarement élevées ; une myopathie secondaire à la colchicine doit être discutée. La biopsie musculaire peut montrer une dégénérescence des fibres musculaires et un infiltrat fait de cellules mono ou polynucléées.

L'*atteinte cardiaque* s'observe dans 1 à 6 % des cas. Les trois tuniques peuvent être touchées. La péricardite est la manifestation la plus fréquente puisqu'elle représente 40 % des cas d'atteinte cardiaque. Il s'agit habituellement d'une péricardite aiguë fébrile d'allure banale, qui peut être inaugurale, parfois asymptomatique. Elle peut s'associer à une pleurésie ou à l'atteinte d'une autre tunique. L'atteinte coronarienne est la seconde en fréquence. Une vingtaine de cas d'infarctus ont été rapportés. Ils ont la particularité de toucher un sujet de sexe masculin, âgé de moins de 40 ans, sans facteur de risque vasculaire en dehors d'un tabagisme modéré. La lésion coronaire est le plus souvent monotronculaire, proximale et antérieure. La coronarographie peut montrer une occlusion ou une sténose, parfois un anévrysme siégeant sur un réseau par ailleurs sain. Lorsque la coronarographie est normale, on incrimine des lésions artériolaires distales ou un spasme. Les anévrismes ventriculaires compliquent fréquemment les infarctus. La mortalité est élevée : 20 % des patients décèdent dans les mois ou les années suivant le diagnostic, généralement de complications directes de l'insuffisance coronarienne. L'atteinte myocardique non d'origine coronarienne est plus rare. Elle s'exprime fréquemment

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

par un tableau de myopéricardite d'origine inflammatoire. L'atteinte endocardique peut se limiter aux valves ou s'étendre à la paroi ventriculaire. Le plus souvent, elle est responsable d'une endocardite aiguë ou subaiguë, plus souvent aortique que mitrale ou tricuspidienne. La fibrose endomyocardique est exceptionnelle : 12 cas ont été rapportés dans la littérature. Elle s'associe fréquemment à un thrombus intracavitaire (qui peut également être observé isolément), une artérite pulmonaire ou à une endocardite.

Les autres atteintes sont rares : digestives, qu'il est difficile de différencier d'une colite ulcéreuse, pancréatites, infiltrats pulmonaires, glomérulonéphrite proliférative ou amyloïde, orchiépididymite, urétrite, fibrose médiastinale.

III Diagnostic

Le diagnostic est essentiellement clinique. C'est un diagnostic d'élimination *(tab. 35.I)*. Aucun test biologique diagnostique n'est disponible. Reconnaître la maladie reste toutefois important compte tenu de sa chronicité, de la nécessité d'adapter la surveillance et le traitement en soulignant l'importance d'un traitement symptomatique prolongé, voire indéfini pour éviter une rechute pouvant compromettre le pronostic fonctionnel, voire vital.

IV Traitement

Le traitement repose, dans les formes viscérales graves (oculaires, neurologiques centrales, artérielles), sur la corticothérapie à fortes doses, souvent initiée par des bolus de méthylprednisolone. Le sevrage expose aux rechutes et une corticothérapie d'entretien (5 à 10 mg/j) est généralement maintenue de façon prolongée. Elle peut être associée à un traitement immunosuppresseur, les plus employés étant le cyclophosphamide par voie intraveineuse et l'azathioprine. Le traitement anticoagulant est associé en cas de complication thrombotique veineuse ou artérielle. Les échanges plasmatiques, les immunoglobulines intraveineuses, l'interféron alpha et gamma ont fait l'objet de quelques essais. La néphrotoxicité de la ciclosporine limite son utilisation. La colchicine est largement employée à la dose de 1 à 2 mg/j, souvent associée à l'aspirine. En traitement de fond, elle limite les poussées articulaires et cutanéomuqueuses. Son arrêt intempestif peut être suivi de rechutes graves. La disulone, la thalidomide peuvent également être utiles.

Ouvrages de référence

Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd-Chiari syndrome : a common complication of Behçet's disease. Am J Gastroenterol 1997 ; 92 : 858-62.

Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. Dermatology 1996 ; 192 : 125-8.

Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. A randomized clinical trial. Arthritis Rheum 1996 ; 39 : 2062-5.

Chamberlain MA. Behçet's syndrome in 32 patients in Yorshire. Ann Rheum Dis 1977 ; 36 : 491-9.

Cochereau-Massin I, Wechsler B, Le Hoang P, Le Thi Huong D, Girard B, Rousselie F *et al.* Pronostic oculaire de la maladie de Behçet. J Fr Ophtalmol 1992 ; 15 : 343-7.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hue-Lemoine S, Amoura Z, Wechsler B, Piette JC, Caillat-Zucman S. Aspects récents de la génétique de la maladie de Behçet. Ann Med Interne 1999 ; 150 : 499-503.

International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 1990 ; 335 : 1078-80.

Lê Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, Piette JC, Bletry O, Vitoux JM *et al.* Arterial lesions in Behçet's disease. A study of 25 patients. J Rheumatol 1995 ; 22 : 2103-13.

Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and auto-immune agents in the aetiology of Behçet's disease. Int Rev Immunol 1997 ; 14 : 21-32.

Ota M, Mizuki N, Katsuyama Y, Tamiya G, Shiina T, Oka A *et al.* The critical region for Behçet disease in the human major histocompatibility complex is reduced to a 46-kb segment centromeric of HLA-B, by association analysis using refined microsatellite mapping. Am J Hum Genet 1999 ; 64 : 1406-10.

Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. N Engl J Med 1999 ; 341 : 1284-91.

Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K. Behçet's disease (Behçet's syndrome). Semin Arthritis Rheum 1979 ; 8 : 223-60.

Wechsler B, Dell'Isola B, Vidailhet M, Dormont D, Piette JC, Blétry O *et al.* Magnetic resonance imaging in 31 patients with Behçet's disease and neurological involvement : prospective study with clinical correlation. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1993 ; 56 : 793-8.

Wechsler B, Lê Thi Huong D, Kieffer E. Les manifestations cardio-vasculaires de la maladie de Behçet. Ann Med Interne 1999 ; 150 (sous presse).

Wechsler B, Lê Thi Huong D, Massin I, Ziza JM, Piette JC, Blétry O *et al.* La maladie de Behçet en France : à propos de 60 sujets autochtones. Ann Med Interne 1988 ; 139 : 315-9.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 36

Polychondrite atrophiante

Thomas Papo, Jean-Charles Piette

La polychondrite atrophiante (PCA), aussi dénommée polychondrite récidivante par les Anglo-Saxons, est une connectivite rare caractérisée par l'inflammation récidivante des cartilages de l'oreille, du nez, du larynx et de l'arbre trachéobronchique. Elle touche également les deux sexes. Elle survient le plus souvent chez l'adulte entre 40 et 50 ans, avec une légère prédominance féminine, mais également aux âges extrêmes de la vie.

Décrite pour la première fois en 1923, la polychondrite a longtemps été considérée comme une affection exceptionnelle. En fait sa fréquence paraît sous-estimée.

I Physiopathologie

La pathogénie de la polychondrite est mal connue. L'inflammation est principalement périchondrale. Divers arguments indirects suggèrent l'intervention d'un mécanisme immunologique : susceptibilité accrue chez les sujets porteurs du HLA-DR4, fréquente association à certaines maladies dysimmunitaires (angéite, lupus érythémateux, syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, dysthyroïdies, diabète, cirrhose biliaire primitive, spondylarthrite ankylosante, rectocolite hémorragique...), mise en évidence de dépôts d'immunoglobulines et de complément au sein des lésions chondritiques, présence d'anticorps anticartilage dirigés notamment contre les collagènes II, IX et XI et, enfin, efficacité fréquente des corticoïdes. La reproduction de la maladie chez l'animal après immunisation par le collagène de type II en a apporté une « forme de preuve ». Un modèle plus récent fait intervenir un composant non collagène de la matrice cartilagineuse (ou *matrilin-1*) susceptible d'entraîner spécifiquement une chondrite nasale et une laryngomalacie chez le rat. L'intervention d'enzymes protéolytiques dans la destruction cartilagineuse est également vraisemblable.

II Manifestations cliniques

Le mode de début de la PCA est très variable, tant dans son rythme d'installation que dans la nature des manifestations inaugurales. La survenue des chondrites est parfois différée de plusieurs mois ou années par rapport aux premiers signes, notamment articulaires ou oculaires, dont elle permet alors le diagnostic. Exceptionnellement, la maladie se révèle

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

par une fièvre prolongée isolée. Le délai diagnostique moyen, évalué à partir du symptôme initial, est de l'ordre de 3 ans.

A Chondrites

La mise en évidence des chondrites, caractéristiques de la PCA, est indispensable au diagnostic. Leur apparition est le plus souvent subite. Elles ne sont pas toujours signalées spontanément par le malade, car souvent transitoires, et doivent être systématiquement recherchées par l'interrogatoire. Elles évoluent en deux phases : après une ou plusieurs poussées inflammatoires peut survenir une atrophie définitive des pièces cartilagineuses.

La chondrite du pavillon de l'oreille (85 % des cas) est pathognomonique. Au stade aigu, elle réalise une tuméfaction uni ou bilatérale, chaude, rouge ou violacée, douloureuse spontanément et au moindre contact. Toute la partie cartilagineuse de l'oreille (hélix, anthélix, tragus, conduit auditif externe) peut être atteinte. En revanche, le lobule, non cartilagineux, est toujours respecté, ce qui différencie la chondrite d'une périchondrite infectieuse. La rétrocession survient spontanément en quelques jours ou semaines. La fréquence des récidives est très variable. Au stade d'atrophie, inconstant, le pavillon prend un aspect anormalement lisse voire flasque lié à la disparition du relief cartilagineux normal. Un certain degré de calcification peut s'observer. La biopsie du cartilage auriculaire, pratiquée lors d'une poussée, est évocatrice quand elle montre l'association d'un infiltrat inflammatoire et de lésions dégénératives marquées du cartilage.

La chondrite nasale (65 % des cas) réalise au stade aigu une tuméfaction nasale moins inflammatoire que celle du pavillon, rarement accompagnée de rhinorrhée ou d'épistaxis. Le stade d'atrophie, qui peut lui succéder ou survenir d'emblée sans inflammation préalable, entraîne une déformation acquise définitive « en selle » résultant de l'effondrement de la cloison cartilagineuse. La comparaison avec des documents photographiques antérieurs permet parfois d'authentifier une minime déformation débutante.

Les chondrites de l'arbre respiratoire, moins fréquentes (55 % des cas) mais potentiellement graves, surviennent plus volontiers chez la femme. L'atteinte des cartilages du larynx se traduit par des douleurs spontanées ou provoquées par la palpation sus-thyroïdienne, et surtout par une dysphonie ou une aphonie qui ne doivent pas être banalisées et, encore une fois, activement recherchées à l'anamnèse. Elle aboutit parfois à la constitution d'une sténose irréversible responsable d'une dyspnée à prédominance inspiratoire. La survenue de poussées ultérieures peut nécessiter une trachéotomie. L'atteinte de la trachée et/ou des bronches proximales s'associe à l'atteinte laryngée ou survient isolément. Elle entraîne une dyspnée expiratoire parfois accompagnée de douleurs, de toux et d'infections bronchopulmonaires répétées et éventuellement sévères. La principale complication est l'apparition d'une insuffisance respiratoire obstructive résultant de sténoses définitives et/ou d'une chondromalacie responsable d'un collapsus expiratoire trachéobronchique. Les lésions sont quantifiées et visualisées par les épreuves fonctionnelles respiratoires avec étude de la courbe débit-volume, la scintigraphie de ventilation, la tomodensitométrie en mode hélicoïdal avec reconstruction dans l'espace, voire l'imagerie par résonance magnétique. Une banale infection bronchique ou un geste endoscopique malencontreux peuvent précipiter la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë mortelle.

Les chondrites des cartilages costaux (35 % des cas) provoquent des douleurs pariétales souvent responsables d'erreurs diagnostiques. La constitution d'un volet thoracique est exceptionnelle.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

B Manifestations extrachondritiques

Les atteintes extrachondritiques, très diverses, occupent souvent l'avant-scène du tableau clinique et peuvent inaugurer la maladie.

Des signes généraux sont présents lors des poussées sévères : fièvre, anorexie, amaigrissement parfois massif.

Les manifestations rhumatologiques (70 à 85 % des cas) évoluent souvent indépendamment des chondrites. Parfois simples arthralgies, elles réalisent en règle une oligoarthrite ou une polyarthrite intermittente, asymétrique, migratrice, non nodulaire, non érosive et non déformante, touchant notamment les tibiotarsiennes, les poignets, les interphalangiennes proximales des doigts, les métacarpophalangiennes, les genoux et les coudes. Une monoarthrite aiguë spécifique peut simuler une atteinte septique ou microcristalline. Les atteintes chondro, cléido ou manubriosternales, périarticulaires et axiales (cervicalgies ou lombalgies inflammatoires) ne sont pas rares. Une symphysite, une atteinte temporomandibulaire sont possibles. La présence de lésions radiologiques érosives voire franchement destructrices doit faire discuter l'association avec un autre rhumatisme inflammatoire chronique.

Les manifestations audiovestibulaires (40 % des cas) sont dominées par la surdité de perception, d'importance variable, uni ou bilatérale, de survenue brutale et généralement non régressive, de mécanisme hypothétiquement vasculaire. Elle doit être distinguée d'une hypoacousie de transmission résultant d'une atteinte du conduit auditif externe (obstruction, surinfection ou collapsus) ou de l'oreille moyenne. On peut aussi observer des syndromes vestibulaires périphériques généralement réversibles. La présence de telles manifestations au cours d'une connectivite inclassée suggère l'éventualité d'une PCA.

Les manifestations oculaires, fréquentes (60 % des cas) mais rarement sévères, sont dominées par l'épisclérite, la sclérite et la conjonctivite. D'autres atteintes ont été signalées : kératite parfois perforée, rétinopathie, névrite optique et cataracte non cortico-induite. La survenue d'une exophtalmie peut être liée à une sclérite postérieure, mais doit aussi faire discuter le diagnostic de pseudotumeur inflammatoire dans le cadre d'une granulomatose de Wegener.

Les manifestations cardiovasculaires (20 à 40 % des cas) comportent des valvulopathies (principalement insuffisance aortique par dilatation de l'anneau plus que par lésion des valvules), des troubles du rythme et de la conduction, des anévrysmes qui siègent préférentiellement sur l'aorte thoracique initiale (6 % des cas), et des sténoses des gros troncs artériels. Une péricardite, une myocardiopathie ischémique ou inflammatoire sont plus rares.

En outre, certaines PCA sont intriquées avec une vascularite cutanée ou systémique parfois très proche de la panartérite noueuse.

Les manifestations dermatologiques (20 à 40 % des cas) résultent souvent d'une telle vascularite (purpura infiltré, livedo). D'autres atteintes (aphtose uni ou bipolaire, hypodermites, phlébites superficielles) ont conduit à l'individualisation d'un *MAGIC syndrome (Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilages)*, qui nous semble en fait beaucoup plus proche de la PCA que de la maladie de Behçet.

Les rares manifestations rénales, le plus souvent à type de glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune avec prolifération épithéliale, s'observent généralement dans les PCA intriquées à une angéite systémique. Ce mécanisme est également incriminé dans la genèse des quelques atteintes neurologiques, qu'elles soient centrales ou périphériques.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

III Manifestations biologiques

Un grand syndrome inflammatoire accompagne habituellement les poussées : élévation majeure de la CRP, hyperfibrinémie, anémie inflammatoire et hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Une vitesse de sédimentation normale ne doit pas toutefois faire récuser le diagnostic. Le complément est normal ou élevé. La recherche de facteurs antinucléaires est rarement positive à un titre significatif en l'absence de lupus associé. A l'inverse, la présence de facteurs rhumatoïdes (15 % des cas) ne témoigne que rarement de l'intrication avec une polyarthrite rhumatoïde. L'intérêt diagnostique de la sérologie auto-immune est limité, la recherche d'anticorps anticollagène de type II étant très peu spécifique et celle d'anticorps anticartilage par immunofluorescence indirecte peu sensible. La présence d'ANCA *(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)* donnant surtout une fluorescence périnucléaire est parfois rencontrée.

Certaines polychondrites, en particulier chez le sujet âgé de sexe masculin, se compliquent d'une dysmyélopoïèse acquise (anémie « réfractaire » arégénérative macrocytaire nécessitant des transfusions régulières, neutropénie et/ou thrombopénie) au pronostic péjoratif. La fréquence des syndromes myéloprolifératifs semble également accrue.

IV Diagnostic

Le diagnostic de la PCA *(tab. 36.1* et *tab. 36.2)*, souvent porté avec retard, est principalement clinique, l'histologie n'ayant qu'un rôle d'appoint dans les formes débutantes, atypiques ou frustres. Michet a établi des critères majeurs (chondrite auriculaire, nasale ou laryngotrachéale) et des critères mineurs (inflammation oculaire, hypoacousie, syndrome vestibulaire, arthrite « séronégative »), la présence de deux critères majeurs ou d'un critère majeur et de deux mineurs permettant de retenir le diagnostic.

Devant une inflammation du pavillon de l'oreille, reconnaître l'existence d'une chondrite ne présente guère de difficultés. Le contexte permet d'écarter d'autres affections : traumatisme (oto-hématome), brûlure, piqûre d'insecte, gelure ou goutte auriculaire tophacée. Le diagnostic d'infection, souvent évoqué par excès, repose sur les circonstances (geste chirurgical, plaie, dermatose préalable, otite chronique...) et sur l'aspect des lésions : non-respect du lobule, présence d'adénopathies satellites. Une fièvre très élevée, l'existence d'une collection liquidienne et le caractère hyperalgique n'excluent pas l'éventualité d'une chondrite. Les dermatoses, qui ne touchent que le revêtement cutané, sont recon-

Tableau 36.1 – Critères de Michet pour le diagnostic de polychondrite atrophiante*.

Critères majeurs
Chondrite auriculaire
Chondrite nasale
Chondrite laryngotrachéale
Critères mineurs
Inflammation oculaire (conjonctivite, kératite, épisclérite, uvéite)
Hypoacousie
Syndrome vestibulaire
Polyarthrite séronégative

* Au moins 2 critères majeurs, ou 1 critère majeur + 2 critères mineurs.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

VI Traitement

Le traitement de la polychondrite, mal codifié en raison de la rareté de la maladie, repose sur la corticothérapie.

Dans les formes sévères (chondrite laryngée et/ou trachéobronchique, angéite systémique), il obéit aux mêmes règles que celui des connectivites graves : la corticothérapie est rapidement entreprise sous la forme de bolus de méthylprednisolone, relayée par la prednisone dont la posologie initiale (1 mg/kg/j) est progressivement réduite après 4 semaines. Les limites de cette corticothérapie (échec, forte corticodépendance, mauvaise tolérance) ou l'existence d'une atteinte artérielle patente justifient le recours aux immunosuppresseurs, généralement azathioprine ou cyclophosphamide, dont les indications doivent cependant rester limitées en raison du risque spontané d'hémopathie myéloïde. Le méthotrexate, à une dose hebdomadaire située entre 15 et 20 mg, peut également être utilisé. Le nombre de patients traités par ciclosporine, D-pénicillamine, échanges plasmatiques, perfusions d'immunoglobulines à fortes doses ou anticorps monoclonaux anti-CD4 est trop faible pour évaluer l'intérêt de ces nouveaux modes d'immunomodulation. La dapsone (Disulone®), proposée en raison de son efficacité dans certains modèles de polychondrite expérimentale, n'a pas confirmé les espoirs qu'elle avait suscités. Elle est parfois employée en complément de la corticothérapie, à des posologies croissant progressivement jusqu'à 100 ou 200 mg/j, associée à une supplémentation en acide folique. Ses fréquents effets secondaires hématologiques (méthémoglobinémie et anémie hémolytique doses-dépendantes) nécessitent une surveillance régulière.

Le traitement de première intention des formes mineures fait appel aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, à la dapsone, parfois à la colchicine ; leur efficacité étant limitée, il est souvent nécessaire de leur associer une faible corticothérapie, que l'on tentera par la suite de réduire et si possible d'arrêter.

Certaines atteintes justifient un geste local, généralement chirurgical : trachéotomie, plus rarement plastie ou mise en place d'une prothèse endotrachéale, remplacement valvulaire, chirurgie artérielle, voire plastie nasale dont les résultats sont bons si l'affection est durablement stabilisée. Les risques liés à l'anesthésie ne doivent pas être sous-estimés en présence de lésions de l'arbre respiratoire.

Enfin, l'existence d'une ectasie de l'aorte ascendante peut faire proposer un traitement bêtabloqueur pour ralentir sa progression, par analogie avec la maladie de Marfan, où l'intérêt d'un tel traitement a été récemment démontré.

Ouvrages de référence

Hanson AS, Heinegard D, Holmdahl R. A new animal model for relapsing polychondritis induced by cartilage matrix protein (matrilin-1). J Clin Invest 1999 ; 104 : 589-98.

Papo T, Wechsler B, Bletry O, Piette AM, Godeau P, Piette JC. Pregnancy in relapsing polychondritis. Arthritis Rheum 1997 ; 40 : 1245-9.

Piette JC, Papo T. Polychondrite chronique atrophiante. *In :* Kieffer E, Godeau P, eds. Maladies artérielles non athéroscléreuses de l'adulte. Paris : AERCV, 1994 : 335-42.

Vinceneux Ph, Pouchot J, Piette JC. Polychondrite atrophiante. *In :* Kahn MF, Peltier A, Meyer O, Piette JC, eds. Maladies et syndromes systémiques. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2000.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 37

Infection par le virus de l'immunodéficience humaine

Fabienne Hadida

I Généralités

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus responsable d'un syndrome d'immunodéficience acquise (sida) chez l'homme. Il existe deux types de virus : le VIH-1 et le VIH-2. On peut également trouver son équivalent, le SIV *(Simian Immunodeficiency Virus)*, chez le singe Macaque. Le VIH-2, beaucoup moins virulent que le VIH-1, est plus proche génétiquement du SIV. L'infection par le VIH-1 est retrouvée majoritairement en Afrique centrale, Amérique du Nord et en Europe, alors que l'infection par le VIH-2 est plus répandue en Afrique de l'Ouest. Les études épidémiologiques récentes ont clairement démontré que le VIH dérive d'un virus de chimpanzé.

En raison de son mode de contamination (sexuel ou sanguin), cette infection qui touchait au départ majoritairement la communauté homosexuelle (partenaires multiples) et les toxicomanes (échange de seringues souillées) s'est propagée chez les transfusés et chez les hétérosexuels. Aujourd'hui, les nouveaux cas recensés résultent de façon prédominante de rapports hétérosexuels. Depuis le premier cas rapporté en 1981, l'épidémie ne cesse de croître et les derniers rapports de l'ONUSIDA (1999) indiquent que plus de 33,4 millions d'individus sont infectés par le VIH de par le monde et que 2,5 millions de décès ont déjà été enregistrés. Malgré les efforts importants mis en place par la communauté scientifique, il n'existe pas encore de moyen pour éradiquer ce virus.

II Histoire naturelle de l'infection

A Primo-infection

Que la contamination se produise par voie sexuelle ou par voie sanguine, le virus diffuse très rapidement dans tout l'organisme, notamment via les cellules infectées circulantes. L'infection s'établit en particulier dans les tissus lymphoïdes et le système nerveux central. Il est important de noter que, durant cette période, le sujet est particulièrement contaminant. Au décours de cette phase, le virus est présent à l'état latent au sein des lymphocytes T CD4+, des macrophages et des cellules dendritiques. En cas d'activation, les cellules infectées de manière latente deviennent productrices de virus. Durant la phase initiale de la

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

primo-infection, la réplication virale est particulièrement importante *(fig. 37.1)*. La phase d'invasion virale passe pourtant, dans la majorité des cas, cliniquement inaperçue. Environ 10 % des sujets infectés présentent une primo-infection symptomatique nécessitant une hospitalisation. Les manifestations cliniques apparaissent 20 à 30 jours après la contamination. Dans ce dernier cas de figure, la primo-infection par le VIH s'exprime sous la forme d'un ensemble de signes non spécifiques. Les symptômes les plus fréquents se résument à un syndrome mononucléosique biologique associé à de la fièvre, des myalgies, des arthralgies, des céphalées et un amaigrissement. Plus rarement les patients peuvent présenter une atteinte cutanée. Les adénopathies sont fréquentes et une splénomégalie peut être constatée, renforçant la suspicion d'une mononucléose infectieuse. Les signes neurologiques sont plus rares (méningite lymphocytaire, encéphalite, neuropathie périphérique). L'évolution est dans la grande majorité des cas spontanément favorable. Dans de rares cas elle peut être d'emblée défavorable. La fréquence des primo-infections symptomatiques semble varier avec le mode de contamination, la fréquence d'exposition au virus et la charge virale du donneur au moment de l'infection. Les anticorps dirigés contre les protéines virales apparaissent entre 5 et 12 semaines après la primo-infection. En revanche, l'ADN et l'ARN viral sont détectables de manière beaucoup plus précoce. La détection des anticorps anti-VIH est réalisée à l'aide de tests ELISA. Ces tests, qui permettent de détecter la présence globale des anticorps fabriqués par l'organisme en réaction à l'infection, sont de plus en plus sensibles et spécifiques. Cependant, en cas de positivité, il est indispensable pour affirmer un diagnostic définitif d'utiliser la technique de western-blot permettant de caractériser individuellement les premiers anticorps présents.

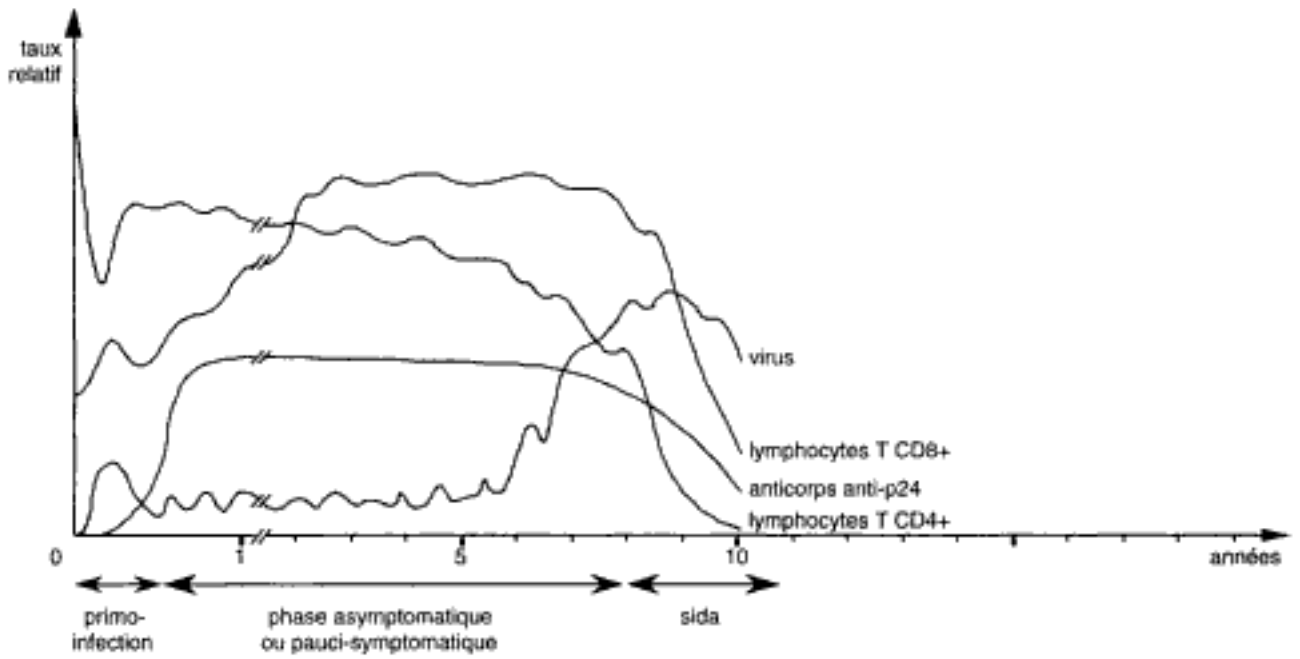


Figure 37.1 – Evolution observée des principaux marqueurs de l'infection par le VIH chez les sujets progresseurs.

B Evolution

Après cette phase aiguë initiale, une infection virale persistante s'établit. Une diminution du nombre de lymphocytes T CD4+ est observée durant la première phase du pic de réplication virale, suivie, dans un deuxième temps, par une augmentation du nombre de

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

lymphocytes T CD8+ circulants reflétant la mise en place d'une importante réponse T cytotoxique spécifique. Les auteurs s'accordent à penser que cette réponse cellulaire est sans doute responsable du contrôle de la dissémination virale, qui se traduit par une réduction importante de la virémie. Le nombre de lymphocytes T CD4+ périphériques augmente, sans pour autant retourner à son niveau initial. Le nombre de lymphocytes T CD8+ reste élevé et le rapport CD4+/CD8+ *(fig. 1.6)* s'inverse et s'oriente en faveur des cellules CD8+ *(fig. 37.1)*.

Au cours de la phase paucisymptomatique (5 à 10 ans), qui fait le plus souvent suite à cette primo-infection, la réplication virale est permanente. Cette réplication prédomine dans les organes lymphoïdes secondaires. Lors de la progression vers le stade sida, la réplication virale s'intensifie, alors que s'accélère la déplétion des lymphocytes T CD4+ et qu'apparaissent des complications cliniques sévères (infectieuses ou tumorales) *(tab. 3.2)*, ainsi qu'une dégradation de l'état général et une disparition complète des réponses immunitaires.

Diverses études épidémiologiques ont permis de définir un certain nombre de facteurs qui prédisposeraient à une évolution plus rapide vers le stade sida :
— l'âge et le mode de transmission du virus : la progression étant plus rapide chez les sujets les plus âgés, ainsi que chez les sujets ayant contracté le virus par voie sexuelle ;
— la sévérité clinique de la primo-infection : le risque de développer un sida dans les 3 ans suivant la séroconversion est 8 fois plus élevé chez les sujets qui ont fait une primo-infection symptomatique ayant entraîné une hospitalisation, que chez ceux dont la contamination est restée cliniquement silencieuse ;
— l'association à un phénotype HLA : certains de ces phénotypes pourraient prédisposer à une évolution rapide (HLA-B8, B35, en particulier).

Différents marqueurs biologiques ont été retenus comme facteurs de mauvais pronostic, voire prédictifs de la progression vers le sida, lorsqu'ils sont observés précocement :
— un taux de lymphocytes T CD4+ $< 200/mm^3$;
— un rapport de lymphocytes T CD4+/CD8+ $< 0,4$;
— une réapparition d'une antigénémie p24 élevée.

D'autres marqueurs non spécifiques ont également été proposés comme facteurs péjoratifs :
— l'élévation de la β-2 microglobulinémie (reflet de la destruction leucocytaire) ;
— l'élévation de la néoptérine sérique et urinaire ;
— l'élévation de taux des immunoglobulines IgA sériques ;
— l'hyperactivation des lymphocytes T.

III Récepteurs

L'entrée du VIH dans la cellule passe par l'interaction entre la glycoprotéine d'enveloppe du virion (le complexe gp120/gp41) et un récepteur de haute affinité : la molécule CD4, présente sur la cellule cible. Cette interaction est nécessaire, mais non suffisante. En effet, un deuxième récepteur est également engagé dans le processus de pénétration du virus. Ce deuxième récepteur cellulaire (ou corécepteur) est un récepteur de chimiokines (ou chémokines), il fait partie de la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à des protéines G *(fig. 37.2)*.

Les chimiokines sont des cytokines chimioattractantes principalement impliquées dans le recrutement des leucocytes. Ce sont des petites protéines contenant 4 cystéines formant 2 ponts disulfures. L'ensemble des chimiokines est divisé en sous-familles, caractérisées

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

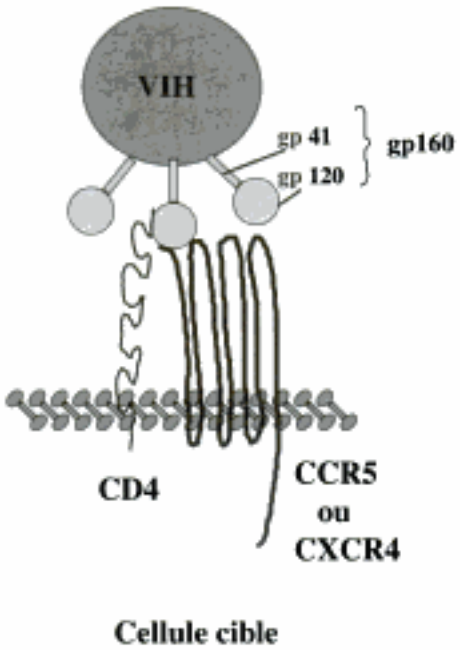


Figure 37.2 – Récepteurs cellulaires impliqués dans l'entrée du VIH. La protéine d'enveloppe virale gp160 interagit avec le CD4 et le CCR5 (ou le CXCR4) de la cellule cible. Les ligands naturels de CCR5 (MIP-1α, MIP-1β et RANTES) et de CXCR4 (SDF-1) peuvent entrer en compétition avec la gp120, et interférer avec l'étape de pénétration.

en fonction de la position des 2 premières cystéines qui sont soit adjacentes « CC », soit séparées par un ou plusieurs acides aminés « CXC » et « CX3C » (où X représente n'importe quel acide aminé), à l'extrémité N-terminale de la molécule. Chez l'homme, 12 récepteurs pour les chimiokines de type CC et 4 récepteurs pour les chimiokines de type CXC ont été identifiés.

Les souches du VIH-1 que l'on appelle « M tropiques » se répliquent préférentiellement dans les macrophages ; elles utilisent comme corécepteur le chimiorécepteur CCR5. D'autres souches appelées « T tropiques » se répliquent préférentiellement dans les cellules T CD4+. Ces derniers types de virus utilisent pricipalement le CXCR4 comme corécepteur. CCR5 et CXCR4 sont les principaux corécepteurs que le VIH utilise (en dehors du CD4) pour pénétrer dans la cellule *(fig. 37.2)*. Les souches « M tropiques » (encore appelées « R5 ») sont majoritairement retrouvées dans les phases initiales de l'infection, alors que les « T tropiques » (appelées « X4 ») sont majoritaires à des phases plus tardives de l'infection. Il existe des souches à double tropisme (appelées « X4R5 »).

IV Réponses immunes

A Anticorps

Bien que les isolats primaires du VIH soient réputés relativement résistants à la neutralisation par les anticorps, la détection d'anticorps spécifiques dirigés contre les protéines d'enveloppe (gp120, gp41) et de capside (p24, p18) démontre la diversité des réponses anticorps dirigées contre l'ensemble des protéines du VIH. Le plasma de sujets non progresseurs semblerait avoir une activité neutralisante plus importante que celui des

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

progresseurs. En réalité, rares (s'ils existent) sont les épitopes conservés, et partagés, par différentes souches de virus. On pourrait citer le site de liaison du CD4 sur la gp120 virale, mais ce site semble peu accessible aux anticorps. Les anticorps dirigés contre la boucle V3 de gp120 sont en revanche fréquents, mais n'ont pas d'activité neutralisante très large (c'est-à-dire qu'un anticorps anti-V3 est rarement capable de neutraliser différents isolats de VIH).

B Réponses des lymphocytes T auxiliaires CD4+

La déplétion progressive des lymphocytes T CD4+ auxiliaires, caractéristique de l'infection à VIH, est associée à un dysfonctionnement des cellules CD4+ auxiliaires Th1, productrices d'IL-2 et d'IFNγ au profit des cellules CD4+ Th2 sécrétant l'IL-4 et l'IL-10. Ce déséquilibre pourrait être corrélé à une progression de la maladie. Ce dernier point reste cependant très débattu, le déficit immunitaire semblant toucher l'ensemble des cellules CD4+ auxiliaires.

C Réponses T cytotoxiques CD8+

Les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ jouent un rôle majeur dans le contrôle de la réplication du VIH. Ils sont capables de reconnaître, par l'intermédiaire de leurs récepteurs T, des épitopes du VIH présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) d'une cellule infectée, entraînant l'élimination de ces dernières.

Même s'il existe de nombreux mécanismes d'échappement *(voir 37.4.III)*, l'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8+ semble être particulièrement vigoureuse chez les patients infectés par le VIH. Cette activité est dirigée contre l'ensemble des protéines du VIH et plus particulièrement contre les protéines de structure du virus. Ces lymphocytes cytotoxiques dirigés contre le VIH sont présents non seulement dans le sang circulant, mais aussi dans les organes lymphoïdes (rate et ganglions), les poumons et le liquide céphalorachidien.

Les lymphocytes T CD8+ ont également la capacité de sécréter des facteurs solubles capables d'inhiber la production de particules virales *in vitro*. Les activités antivirales de plusieurs lymphokines s'expliquent par leur capacité à entrer en compétition avec le virus, pour les récepteurs des familles des chimiokines CXC ou CC. Ces molécules, MIP-1α *(macrophage inhibitory protein 1 alpha)*, MIP-1β *(macrophage inhibitory protein 1 beta)*, SDF-1 *(sromal cell derived factor 1)*, et RANTES *(regulated on activation of normal T cell expressed and secreted)*, initialement décrites pour leur propriété chimioattractante, présentent *in vitro* une activité antivirale synergique.

V Asymptomatiques à long terme (ALT)

L'infection par le VIH semble suivre, à l'instar des autres maladies virales, différents aspects évolutifs autour d'un schéma central. Alors que la plupart des sujets infectés évoluent inexorablement vers un sida dans les 10 années qui suivent la contamination, un nombre limité d'entre eux (entre 5 et 10 %) demeurent totalement asymptomatiques pendant cette période, ou ne présentent pas d'altération majeure des marqueurs biologiques usuels de surveillance de l'infection par le VIH. Ces sujets sont regroupés sous le terme de « non-progresseurs à long terme » (NPLT) ou encore « asymptomatiques à long terme » (ALT) et suscitent une attention particulière. La découverte de cette évolution

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

prolongée a conduit à supposer qu'un équilibre particulier pourrait s'instaurer chez ces sujets entre la réponse immunitaire de l'hôte et la réplication du virus, aboutissant à l'absence de progression de l'infection. Dans ce contexte, des facteurs immunologiques (efficacité de la réponse de l'hôte : lymphocytes T CD8+, anticorps neutralisants, influence des cytokines) et virologiques (caractéristiques des souches virales) sont importants à définir car ils pourraient permettre de mieux comprendre la physiopathologie de l'infection à VIH, de dégager des critères pronostiques, mais surtout de nouvelles voies thérapeutiques ou vaccinales.

Les données actuelles s'accordent à définir le statut « ALT » sur :
— un état clinique asymptomatique ;
— des taux de lymphocytes T CD4+ stables supérieurs à 500/mm^3 ;
— une séropositivité au VIH connue depuis au moins 8 ans ;
— une absence de traitement antirétroviral.

L'existence de mutations des gènes des chimiorécepteurs corécepteurs du virus explique, pour une part, l'inégalité des individus en termes d'efficacité dans la transmission du virus et/ou en termes de rapidité dans la progression de la maladie. Ainsi, la découverte d'une délétion de 32 paires de bases du gène codant pour le corécepteur CCR5 (CCR5Δ32) a permis de mieux comprendre le mécanisme de résistance de certains individus hautement exposés au virus. Les individus hétérozygotes pour cette mutation progressent plus lentement vers le stade sida. Ces mêmes sujets ont une charge virale et une pente de décroissance du nombre de lymphocytes CD4+ en moyenne plus faibles que les sujets infectés porteurs de 2 gènes CCR5 non mutés. Dans la population générale, approximativement 15 à 20 % des Caucasiens sont hétérozygotes pour l'allèle CCR5Δ32, alors que seulement 1 % sont homozygotes. Pour ce dernier type de sujet, la probabilité de contracter le VIH est très faible. CCR5 joue donc un rôle primordial, mais n'est pas le seul corécepteur du virus. Une mutation V64I (une valine en position 64 remplacée par une isoleucine) affecte chez certains sujets le CCR2, qui représente un corécepteur accessoire pour le VIH. Cette mutation est observée chez 10 à 25 % des sujets, en fonction de leur groupe ethnique. Inversement, il a été démontré qu'une mutation portée par le gène du chimiorécepteur CX3CR1 était associée, à l'état homozygote, à une progression plus rapide de l'infection. Les mécanismes physiologiques sous-jacents aboutissant à ces effets protecteurs ou facilitants restent cependant obscurs en ce qui concerne les deux derniers chimiorécepteurs cités. On peut noter que CX3CR1, le récepteur de la fractalkine, est exprimé sur les cellules NK.

VI Succès et limites de la thérapie antirétrovirale

L'introduction des traitements antirétroviraux incluant des inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH-1, associés à un inhibiteur de la protéase virale, ont permis d'obtenir une réduction considérable et prolongée de la charge virale, associée à une remontée du taux de lymphocytes T CD4+. Ces thérapies ont entraîné une diminution massive de la mortalité et de la morbidité liées à l'infection VIH dans les pays industrialisés. De plus, le risque de transmission de la mère à l'enfant a été également considérablement réduit sous traitement.

Ces combinaisons peuvent rendre l'ARN viral indétectable dans le plasma des patients (en tenant compte de la sensibilité actuelle des tests disponibles). Néanmoins, les cellules infectées contenant le virus dans sa forme latente seraient inaccessibles à ces drogues et persistent au niveau de sanctuaires viraux (cerveau, organes lymphoïdes). La demie-vie des cellules infectées serait extrêmement longue. On a estimé qu'en utilisant les proto-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 38

Déficits immunitaires primitifs

Jean Sibilia

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) sont la conséquence d'anomalies quantitatives et/ou qualitatives du système immunitaire. Ce système met en jeu des défenses complexes, consistant en une succession de barrières formées par les cellules phagocytaires, les protéines de complément, les lymphocytes B, les cellules *natural killer* (NK) et les anticorps (Ac) sécrétés par les lymphocytes B.

Récemment, les progrès extraordinaires de la biologie moléculaire ont permis de mieux comprendre les mécanismes de nombreux DIP. Cette approche moderne a permis une analyse précise du rôle de gènes fondamentaux dans le développement du système lymphoïde, des cellules phagocytaires et du fonctionnement du complément.

Aujourd'hui, les déficits, qui sont pour la plupart des affections rares ou exceptionnelles, sont mieux connus et bénéficient de modalités diagnostiques et thérapeutiques précises.

En pratique, le clinicien doit être capable de maîtriser trois points clés :
— connaître les situations dans lesquelles il faut évoquer la possibilité d'un DIP ;
— savoir, dans ce cas, quel est le bilan minimal qu'il faut réaliser pour orienter le diagnostic ;
— savoir quelles sont les complications (essentiellement infectieuses et/ou néoplasiques) que l'on peut craindre au cours de ces DIP ?

Au-delà, le diagnostic génomique précis, la surveillance et la prise en charge thérapeutique sont de la compétence de centres spécialisés.

I Conduite à tenir en cas de suspicion de déficit immunitaire primitif

A Situations évocatrices d'un déficit immunitaire primitif

Le rôle du système immunitaire est de défendre l'organisme contre différentes agressions infectieuses ou tumorales. Ainsi, ces différentes complications clinicobiologiques rendent le diagnostic assez facile dans les formes sévères mais dans les formes incomplètes, la présentation peut être subtile et la révélation tardive.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Différentes situations caricaturales doivent faire évoquer un déficit immunitaire, *a fortiori* s'il existe un contexte familial :
— des infections répétées, des complications cutanées ou digestives inexpliquées chez un enfant qui souffre de troubles de la croissance ;
— des infections répétées, surtout sinopulmonaires mais aussi cutanées chroniques ou systémiques, chez un patient adulte ;
— des manifestations auto-immunes ou un syndrome lymphoprolifératif inhabituel chez un enfant ou un adulte.

Le caractère primitif du déficit immunitaire n'est affirmé qu'après avoir éliminé les nombreuses étiologies de déficits immunitaires secondaires : iatrogènes (radiothérapie, immunosuppresseurs et immunomodulateurs, corticoïdes, phénytoïnes, chloramphénicol), tumoraux (lymphome, leucémie, thymome), infectieux (VIH, rubéole, parasitoses chroniques), hypercatabolisme (syndrome néphrotique, entéropathie exsudative) et perte protidique (asplénisme, insuffisance rénale chronique, malnutrition...).

B Démarche à suivre en cas de suspicion de déficit immunitaire primitif

Elle est résumée dans le *tableau 38.1*.

Tableau 38.1 – Bilan initial d'un déficit immunitaire.

Interrogatoire et examen du carnet de santé
Enquête familiale : interrogatoire et bilan immunitaire familial
Examen clinique
Signes infectieux
Signes spécifiques (malformations, lésions cutanées...)
Développement des organes lymphoïdes
Radiographie du thorax et des sinus
Bilan immunitaire initial
Hémogramme :
– polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles)
– lymphocytes
– plaquettes
– corps de Howell-Jolly
Bilan humoral :
– anticorps anti-isoagglutinine A-B
– anticorps vaccinaux (tétanos, poliomyélite, *Haemophilus*, diphtérie, pneumocoque) avant et après revaccination
– dosage pondéral des immunoglobulines
– dosage du CH50, C3 et C4
Bilan cellulaire : intradermoréaction à la tuberculine (10 UI) et candidine

1 Interrogatoire et examen du carnet de santé

L'interrogatoire et l'examen du carnet de santé sont fondamentaux car ils permettent d'apprécier la nature et la fréquence des épisodes infectieux et de rechercher une réponse vaccinale anormale (réaction neurologique après une vaccination type poliomyélitique orale ou réaction généralisée après un BCG).

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Le dossier médical ou d'anciens résultats sont très importants à consulter afin d'apprécier l'ancienneté des anomalies biologiques (anomalies de l'hémogramme, hypogammaglobulinémie).

2 Enquête familiale

L'enquête familiale est également fondamentale car, dans les formes non sporadiques, elle est un élément important dans le diagnostic d'un DIP. L'étude de l'arbre généalogique, complétée par un bilan immunitaire simple chez les autres membres de la famille, permet parfois d'identifier le DIP.

3 Examen clinique

L'examen clinique est très utile car il a pour objectif de rechercher des signes cliniques d'orientation. Certaines de ces anomalies sont très évocatrices, en particulier l'hypoplasie des organes lymphoïdes secondaires (amygdale, ganglion) qui est associée aux agammaglobulinémies congénitales ; dans ce même cadre, l'aplasie thymique est associée aux déficits immunitaires combinés sévères, en particulier au syndrome de Di-George.

4 Examens complémentaires de première intention

Certains examens simples sont justifiés en première intention car ils ont une bonne valeur diagnostique :

— *l'hémogramme* peut permettre une orientation rapide en mettant en évidence, par exemple, des anomalies plaquettaires caractéristiques du syndrome de Wiskott-Aldrich ou des corps de Howell-Jolly évocateurs d'un asplénisme. Cet hémogramme doit toujours être interprété en tenant compte des variations physiologiques liées à l'âge ;

— *le fonctionnement du système immunitaire humoral* peut être étudié par quelques tests simples :
  - l'absence d'Ac anti-isoagglutinine A et B, habituellement présents chez plus de 90 % des sujets normaux, peut traduire une anomalie profonde d'immunité humorale ;
  - l'absence d'Ac vaccinaux (tétanos, polio, diphtérie, VHA, VHB) peut également traduire une anomalie globale du fonctionnement du système immunitaire mais l'analyse de la synthèse de ces Ac doit se faire après un ou plusieurs rappels vaccinaux. Dans certains déficits humoraux ou combinés comme le syndrome de Wiskott-Aldrich, il peut exister un défaut de réponse aux antigènes polysaccharidiques. Ce défaut de réponse peut s'étudier en analysant la réponse Ac après une vaccination antipneumococcique ou anti-*Haemophilus*. Néanmoins, ce type de réponse est parfois difficile à interpréter en raison de la variabilité des antigènes vaccinaux utilisés et de la variabilité interindividuelle de la réponse vaccinale à ces antigènes ;
  - un dosage pondéral des immunoglobulines permet de détecter un déficit humoral quantitatif. En revanche, une simple électrophorèse est en pratique insuffisante car elle n'identifie pas les déficits sélectifs, en particulier en IgA ou en IgG2, ni certaines formes particulières de déficits caractérisés par une hyper-IgM ou une hyper-IgE ;

— *l'exploration du système immunitaire cellulaire* peut être réalisée par une intradermoréaction à la tuberculine ou à la candidine. Un test positif permet en théorie d'éliminer un déficit profond de l'immunité cellulaire ;

— *le dosage de l'activité du complément total (CH50) et des fractions C3 et C4* permet une exploration globale du système du complément. Il faut préciser que le dosage de CH50 est un dosage fonctionnel qui doit être réalisé rapidement dans de bonnes conditions techniques (en moins de 24 heures) pour éviter une baisse artefactuelle liée à l'activation du complément dans le tube. Quoi qu'il en soit, ce test global ne permet pas de détecter des déficits partiels.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

A Infections

Les infections sont des complications courantes au cours des DIP. Dans les DIP humoraux (lymphocytes B) et les déficits en complément, il s'agit surtout d'infections bactériennes à germes encapsulés (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa*) et mycoplasmes. Il existe aussi, plus rarement, des infections virales (entérovirus) et parasitaires (Giardia). Dans les déficits de l'immunité cellulaire (lymphocytes T), il s'agit d'infections opportunistes mycobactériennes, virales, parasitaires ou fongiques. Dans les déficits de la phagocytose, il s'agit surtout d'infections chroniques à *Staphylococcus aureus* et *Klebsiella pneumoniae*. Ces infections sont le plus souvent bronchopulmonaires ou sinusiennes, parfois ostéoarticulaires, cutanées ou méningées.

B Manifestations néoplasiques et lymphoprolifératives

De nombreux DIP se compliquent de syndromes lymphoprolifératifs et parfois de cancers solides, ce qui entraîne une surmortalité 10 à 200 fois supérieure à celle de la population générale. Les syndromes lymphoprolifératifs sont souvent de type non hodgkinien, parfois liés à une infection par le virus d'Epstein-Barr comme dans le syndrome de Purtilo. Dans d'autres DIP, comme l'ataxie-télangiectasie, les néoplasies solides sont certainement la conséquence de lésions chromosomiques.

C Complications ostéoarticulaires

Des manifestations articulaires sont observées dans 5 à 40 % des DIP humoraux, en particulier dans les agammaglobulinémies et les déficits de type commun variable. Ces arthropathies sont beaucoup plus rares dans les déficits cellulaires. Ces arthrites sont de deux types : il s'agit le plus fréquemment d'arthrites infectieuses à mycoplasmes (surtout à *Ureaplasma urealyticum*). Plus rarement, il s'agit d'infections bactériennes à staphylocoques, streptocoques, *Haemophilus* ou exceptionnellement à adénovirus ou à échovirus. Ces atteintes articulaires sont plus souvent des mono ou des oligoarthrites dont la moitié va évoluer vers la destruction.

Plus rarement, il s'agit d'une polyarthrite parfois symétrique, touchant surtout les grosses articulations. Les antibiotiques (macrolides, quinolones et surtout cyclines) sont habituellement efficaces mais chez certains patients, il existe une infection récidivante malgré des antibiothérapies répétées. Près de 50 % des arthrites à mycoplasmes récidivent après un premier traitement. Cette résistance aux antibiotiques s'explique par différents facteurs. D'une part, certaines espèces de mycoplasmes peuvent persister dans les cellules épithéliales du tractus urogénital (échappant ainsi au traitement) et, d'autre part, les antibiotiques *per os* peuvent être mal absorbés en raison des troubles digestifs fréquemment observés au cours des DIP. Ces phénomènes de résistance peuvent justifier l'utilisation d'antibiotiques (cycline) intraveineux. Les traitements substitutifs par les immunoglobulines en intraveineux ne sont pas toujours efficaces mais le maintien d'un taux sérique résiduel en IgG supérieur à 5 g/L semble nettement limiter ce risque infectieux articulaire.

Des polyarthrites chroniques apparemment aseptiques ont également été décrites au cours des DIP surtout humoraux. Il s'agit de polyarthrites parfois érosives et nodulaires mais sans facteur rhumatoïde. Néanmoins, il est possible qu'un certain nombre de ces polyarthrites (présumées aseptiques) soient des formes infectieuses chroniques à mycoplasmes. Il est vraisemblable que l'utilisation de nouvelles techniques de détection (amplification génique ou PCR) permettra de répondre à cette question. Dans ces formes, le traitement substitutif par immunoglobulines intraveineuses est souvent rapidement effi-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

cace mais il s'agit soit d'un effet anti-infectieux, soit d'un effet anti-inflammatoire non spécifique. Dans l'état actuel des choses, il semble justifié de traiter systématiquement les arthropathies associées à un DIP humoral par une antibiothérapie antimycoplasme que l'on ait pu ou non isoler ces germes. Les modalités pratiques ne sont pas consensuelles mais un traitement prolongé (plusieurs mois) peut être discuté.

Les complications osseuses sont exceptionnellement infectieuses (ostéomyélites bactériennes). En revanche, dans certains DIP, il existe des lésions osseuses plus spécifiques comme l'ostéopathie fragilisante corticotrabéculaire du syndrome avec hyper-IgE, le pseudorachitisme du déficit en adénosine déaminase et le syndrome malformatif associé à la dysembryogenèse des 3e et 4e arcs branchiaux du syndrome de Di-George.

En pratique, l'association de manifestations rhumatismales et d'un déficit immunitaire, surtout humoral (hypogammaglobulinémie), fait évoquer trois hypothèses :
— soit il s'agit d'un authentique DIP (surtout de type à agammaglobulinémie chez l'enfant et de type commun variable chez l'adulte) compliqué de manifestations articulaires inflammatoires ou infectieuses chroniques comme nous venons de le décrire ;
— soit il s'agit de rhumatisme inflammatoire chronique compliqué d'une hypogammaglobulinémie éventuellement induite par différents traitements de fond (sels d'or, thiolés...) ;
— soit, plus exceptionnellement, il s'agit d'un syndrome lymphoprolifératif qui se traduit par un déficit immunitaire (humoral et cellulaire) associé à des manifestations articulaires inflammatoires.

D Manifestations auto-immunes

Les manifestations auto-immunes cliniques et biologiques *(tab. 38.3)* sont décrites dans 20 à 30 % des cas, surtout pour les DIP humoraux et les déficits en complément.

Ces complications sont plus rares dans le syndrome de Wiskott-Aldrich, l'ataxie-télangiectasie ou dans certains des déficits immunitaires combinés sévères.

Tableau 38.3 – Manifestations auto-immunes diverses associées au déficit sélectif en IgA et au déficit de type commun variable.

Lupus systémique
Polyarthrite
Syndrome sec
Pseudodermatomyosite à entérovirus
Thyroïdite auto-immune
Anémie de Biermer
Maladie d'Addison
Diabète de type 1
Hépatite chronique auto-immune (type 1)
Cirrhose biliaire primitive
Entéropathie inflammatoire
Anémie hémolytique auto-immune
Purpura thrombopénique
Vascularites

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Ces manifestations sont assez diverses, ce qui souligne bien les relations complexes qui existent entre les maladies auto-immunes et les DIP dont certains mécanismes cellulaires sont communs.

III Classification et description des DIP

Le *tableau 38.4* présente la classification des principaux déficits immunitaires primitifs.

Tableau 38.4 – Classification des principaux déficits immunitaires primitifs.

Déficits immunitaires primitifs humoraux
Agammaglobulinémie :
– liée à l'X*
– autres
Déficit avec hyper-IgM :
– lié à l'X*
– autres
Hypogammaglobulinémie à expression variable (commun variable)
Déficit sélectif en IgA
Déficit sélectif en sous-classe d'IgG
Déficit sélectif antiantigènes polysaccharidiques
Déficit en chaîne légère kappa
Hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson
Déficits immunitaires primitifs cellulaires ou combinés
Déficits immunitaires combinés sévères (DICS)
DICS T– B + :
– lié à l'X (50 % des DICS)
– autosomique récessif (25 % des DICS)
DICS T– B– :
– lymphocytose autosomique récessive (20 % des DICS)
– déficit en adénosine déaminase (ADA) (15 % des DICS)
DICS particuliers :
– déficit en purine nucléoside phosphorylase
– défaut d'expression du TCR-CD3
– déficit en HLA classe I
– déficit en HLA classe II
– déficit en ZAP 70 tyrosine kinase
– hyper-IgM liée à l'X*
Déficits immunitaires à prédominance cellulaire
Lymphopénie CD4
Lymphopénie CD7
Défaut d'activation lymphocytaire T
Déficits cytokiniques (IL-2, IL-3, 4, 5 et IFN)

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

3 Déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP)

Ce déficit est un cas particulier. Il est la conséquence de mutation du gène de cette enzyme qui intervient également dans la voie des purines. Il se distingue de celui en ADA par une importante hypo-uricémie, la fréquence des anomalies neurologiques (spasticité, retard mental) et des manifestations auto-immunes (anémie hémolytique, thrombopénie, syndromes lupiques).

4 Défauts d'expression des molécules lymphocytaires

a Défaut d'expression des molécules HLA de classes I et II

Le déficit en HLA de classe I est responsable d'un DICS modéré, caractérisé par un déficit cellulaire CD8 exclusif. Ce déficit est lié à des mutations du gène TAP2 *(transporter of antigenic peptides)*. La molécule TAP est impliquée dans le transfert des peptides antigéniques du cytoplasme vers le réticulum où se fait l'assemblage des molécules HLA de classe I avant leur expression à la membrane cellulaire.

Le déficit en HLA de classe II (Bare lymphocytes syndrome) est caractérisé par un défaut d'expression des molécules HLA de classe II qui touche sélectivement les lymphocytes CD4. Ce déficit peut s'associer à une hypogammaglobulinémie globale liée à l'absence de réponse lymphocytaire T aux antigènes. Ce déficit, de transmission autosomique récessive, s'explique par différentes anomalies des gènes de régulation des molécules HLA de classe II : mutations des gènes du CIITA (« class II transactivator »), mutations du gène RFX-5 (promoteur des molécules HLA de classe II), mutations de la protéine P33 (protéine complémentaire de RFX-5) et mutations du gène RFX AP (régulateur des molécules HLA de classe II).

b Autres anomalies

D'autres anomalies de molécules spécifiquement lymphocytaires sont possibles, en particulier le déficit en ZAP-70 tyrosine kinase des lymphocytes T CD4 et le déficit lié à des mutations des gènes des chaînes γ et ε de CD3 (récepteurs TCR-CD3 à l'antigène des lymphocytes T).

C Déficits immunitaires cellulaires dominants

La lymphopénie CD7 est un DIP assez exceptionnel, dont les mécanismes ne sont pas connus.

La lymphopénie CD4 idiopathique est une entité rare, le plus souvent sporadique, de mécanisme génomique inconnu. Il est difficile de savoir s'il s'agit d'un syndrome particulier ou de l'expression d'un déficit plus complexe (qui pourrait éventuellement être la conséquence d'une infection chronique virale ou mycosique).

Les défauts de production de cytokines (IL-2, 3, 4, 5, IFN) sont possibles, liés à des anomalies des gènes de transcription des cytokines lymphocytaires, mais leur mécanisme précis est mal connu.

D Autres déficits immunitaires primitifs

Le syndrome de Di-George se caractérise essentiellement par l'absence de thymus et de parathyroïde et par un syndrome malformatif comprenant des malformations cardiovasculaires, des anomalies de la face et parfois une atrésie œsophagienne. Dans sa forme complète, il existe un déficit profond de l'immunité cellulaire caractérisé par une lymphopénie T. Dans les formes incomplètes, ce déficit est variable et peut se corriger avec l'âge.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

radicaux libres et de NO (monoxyde d'azote) des macrophages afin de permettre la phagocytose.

V Déficits du système du complément

Chez l'homme, les déficits en composés plasmatiques et membranaires du système du complément peuvent se compliquer d'infections répétées ou de maladies à complexes immuns. Ces déficits sont, le plus souvent, des déficits de synthèse (complets ou partiels) mais il existe aussi des déficits fonctionnels dus à la synthèse d'une molécule anormale ou incomplète, dépourvue d'activité biologique. Certains déficits peuvent être acquis, en particulier en raison de la présence d'auto-anticorps (anti-C1 INH, anti-C 1q, anti-C3 convertase).

A Déficits héréditaires en complément

Ces déficits sont habituellement autosomiques codominants sauf pour le facteur P (lié au chromosome X) et l'inhibiteur de C1 (autosomique dominant). Les déficits partiels en C2 et C4 sont de loin les plus fréquents.

Environ 50 à 60 % des individus expriment les quatre gènes du C4, 30 à 38 % ont trois gènes fonctionnels et 5 à 10 % n'ont que deux gènes fonctionnels. Ainsi, on peut observer que l'existence d'au moins un allèle silencieux ou nul de type C4AQ0 ou C4BQ0 (Q0 = quantitativement nul) est particulièrement fréquente. En revanche, les déficits complets en C4 (allèles nuls) sont exceptionnels. Il en est de même pour le déficit en C2, qui est également rarement complet (1 sujet caucasoïde/30 000 environ). Il est intéressant d'observer que les allèles nuls du C2 (C2Q0) et du C4 (C4AQ0 et C4BQ0) peuvent faire partie de l'haplotype HLA associé aux maladies auto-immunes, en particulier HLA-A1 CW7, B8 C2C, Bfs, C4 AQ0, B1, DR3. La conséquence de ce déficit en complément dépend de la nature de ces déficits :

— *dans le déficit en composant de la voie classique (C1, C2, C4)*, il existe surtout des anomalies de solubilisation des immuns-complexes associées à l'apparition de syndrome lupique et d'autres maladies auto-immunes. Les infections bactériennes sont plus rares, en dehors du déficit en MBL *(mannose binding lectin)*, qui est une opsonine présente à la surface des fragments de la voie classique du complément permettant de fixer les carbohydrates des micro-organismes ;

— *dans les déficits en C3*, il existe un trouble de la phagocytose et du chimiotactisme nécessaires à l'élimination des germes encapsulés ;

— *dans les déficits en composés du complexe terminal (C5, C6, C7, C8, C9)*, le chimiotactisme et l'opsonisation sont conservés alors que l'activité bactéricide du sérum est nulle, ce qui entraîne essentiellement des infections répétées à *Neisseria* ;

— *dans les déficits en protéines régulatrices* ont été observées des conséquences diverses :
  – les déficits en inhibiteurs de C1 peuvent favoriser l'activité de médiateur comme la bradykinine ou des peptides dérivés du C2b capable de déclencher un œdème ;
  – les déficits en protéines membranaires régulatrices (DAF ou *Decay accelerating factor* ou CD55, protectine ou CD59 et *C8 binding protein*) ont pour conséquence une susceptibilité accrue des cellules à action lytique du complément qui se traduit essentiellement par une hémoglobinurie paroxystique nocturne. Ces déficits sont liés à une mutation du gène Pig-A (chromosome X) dans les cellules hématopoïétiques, ce qui provoque une diminution de l'expression des protéines GPI ancrées (glycosyl-phosphatidyl-inositol) à la surface de ces cellules hématopoïétiques ;

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

complément hémolytique total. Dans certains cas, une enquête familiale est indispensable pour confirmer la nature héréditaire du déficit.

Le diagnostic d'œdème angioneurotique héréditaire dans sa forme typique est évoqué lorsque l'on observe une baisse du taux de C4 chez un sujet ayant des œdèmes de Quincke à répétition. La confirmation de ce déficit est possible par le dosage de l'inhibiteur du C1, des tests fonctionnels et l'étude familiale.

VI Traitements des déficits immunitaires primitifs

Ces traitements reposent essentiellement sur deux objectifs :
— la correction ou la substitution du déficit immunitaire ;
— la prévention et le traitement des complications, en particulier des infections.

A Traitement des déficits immunitaires humoraux

Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) sont le traitement substitutif de choix dans les agammaglobulinémies, les hypogammaglobulinémies et les déficits sélectifs compliqués d'infections répétées. Ces immunoglobulines sont administrées par voie intraveineuse à la dose de 200 à 400 mg/kg, toutes les 2 à 4 semaines afin de maintenir un taux résiduel d'IgG > 5 g/L. Cette perfusion peut s'accompagner de manifestations mineures (tachycardie, céphalées, lombalgies, douleurs thoraciques, altération transitoire de la fonction rénale), qui sont probablement la conséquence de l'hyperosmolarité et de la présence des fragments d'immunoglobulines. Ces inconvénients sont moins fréquents avec les nouvelles préparations d'Ig IV. Le risque majeur reste l'apparition d'Ac anti-IgA, compliquée de véritables réactions anaphylactoïdes chez les sujets dépourvus d'IgA. Cette complication survient avec la perfusion d'immunoglobulines mais aussi avec celle d'autres produits dérivés du sang contenant des IgA (plasma, globules rouges).

En pratique, le bilan initial et la surveillance des déficits traités par Ig IV justifient la recherche régulière d'Ac anti-IgA ; chez les sujets avec un déficit complet en IgA, en particulier en cas d'immunisation anti-IgA, seuls les produits totalement dépourvus en IgA sont autorisés.

Le traitement des DIP humoraux peut également faire appel à l'immunomodulation, qui peut se faire par l'utilisation de cytokines (IL-10 et IL-2) couplées au polyéthylène glycol (en particulier dans les DICV).

B Traitements des déficits immunitaires cellulaires et combinés

Le seul traitement radical permettant une reconstitution immunologique est la greffe de moelle allogénique. Ce traitement été utilisé avec succès dans de nombreux DIP (déficit en ADA et PNP, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome de Di-George, déficit en HLA de classe II). Actuellement, la survie globale est de 40 à 60 % à 5 ans malgré la fréquence des lymphoprolifératons liées à l'EBV. L'un des problèmes majeurs reste l'absence de greffon HLA identique pour près de 2/3 des DIP. Dans ce cas, des greffons médullaires HLA semi-compatibles déplétés en lymphocytes T peuvent être utilisés avec succès dans près de la moitié des cas. A ce jour, près de 400 DICS ont été traités ainsi. Cette approche permet, surtout, de corriger le déficit lymphocytaire T mais la moitié des malades gardent un déficit lymphocytaire B justifiant un traitement substitutif par Ig IV. De nouvelles modalités ont été utilisées, en particulier des greffes *in utero* (à 16-18 semaines de gestation)

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Puck JM. Primary Immunodeficiency Diseases. JAMA 1997 ; 278 : 1835-41.

Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies. N Engl J Med 1995 ; 333 : 431-51.

Sibilia J. Les déficits immunitaires primitifs : manifestations cliniques, anomalies immunologiques et génomiques. *In :* Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, eds. Maladies systémiques. 4e ed. Paris : Flammarion, 2000 : 1319-48.

World Health Organization Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases. Clin Exp Immunol 1997 ; 109 (Suppl) : 1-28.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Thérapeutique

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 39

Maladie du greffon contre l'hôte

Agnès Buzyn-Lévy

Les premières réactions du greffon contre l'hôte GVH *(Graft Versus Host)* ont été observées chez l'homme dans des situations de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ou après transfusion de produits sanguins non irradiés chez des nouveau-nés atteints de déficits immunitaires.

En 1966, Billingham a décrit les conditions nécessaires pour observer une réaction du greffon contre l'hôte :
— la greffe doit contenir des cellules immunocompétentes ;
— le receveur doit posséder des alloantigènes absents chez le donneur, pour apparaître comme étrangers à la greffe et pour pouvoir engendrer une réponse immunitaire ;
— le receveur doit être incapable de « monter » lui-même une réponse immunitaire contre les cellules du greffon.

Les situations cliniques favorisantes sont donc la greffe de moelle osseuse allogénique, la transplantation d'organes (intestin grêle > foie > cœur-poumons), le passage sanguin maternofœtal, la transfusion de produits sanguins labiles non irradiés chez des patients immunodéprimés.

Dans le cas de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, les lymphocytes T matures présents dans le greffon médullaire, ou se différenciant à partir des cellules souches hématopoïétiques, reconnaissent un alloantigène, s'activent puis prolifèrent.

Les antigènes cibles de la réponse allogénique peuvent être les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I ou de classe II, les antigènes mineurs d'histocompatibilité et dans certains cas des antigènes viraux (cytomégalovirus).

On peut également observer des GVH post-transfusionnelles chez des patients non immunodéprimés recevant des produits sanguins labiles non irradiés provenant d'un donneur homozygote pour un des haplotypes HLA du receveur. Le système immunitaire du patient ne peut rejeter les lymphocytes présents dans le produit transfusionnel. En revanche, les lymphocytes du donneur contenus dans la transfusion s'activent en reconnaissant un des haplotypes HLA du patient comme différent. Cette situation peut être évitée lorsque les produits sanguins sont irradiés ce qui prévient la prolifération des lymphocytes T activés sans effet sur les autres lignées. Il est donc prudent d'éviter les transfusions intrafamiliales qui favorisent ce type de situation et d'éviter également les donneurs de sang homozygote pour les antigènes du CMH. On peut également observer des GVH post-transfusionnelles chez des patients fortement immunodéprimés en dehors de situation de greffe, comme après une maladie de Hodgkin, une leucémie lymphoïde chronique sévère ou lors de déficits immunitaires congénitaux.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

dans les GVH de grade IV, où il existe un décollement muqueux. Elle justifie d'une réhydratation adaptée aux pertes.

3 Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique se traduit par une augmentation de la bilirubine conjuguée, des γGT, et des phosphatases alcalines. La cholestase ictérique est le symptôme prédominant mais on peut observer dans des GVH graves une élévation secondaire des transaminases avec un risque d'évolution vers une insuffisance hépatocellulaire.

4 Autres signes

On note classiquement une fébricule aux alentours de 38 °C et une pancytopénie. On peut plus rarement observer des conjonctivites, des œsophagites et des atteintes du tube digestif haut se traduisant par des nausées et des vomissements. Dans les GVH sévères précoces, observées au cours des greffes HLA incompatibles, on peut voir survenir des syndromes de fuite capillaire majeure.

B GVH chronique

La GVH chronique peut survenir dans les suites d'une GVH aiguë ou survenir *de novo*. Son incidence est de 30 % dans les greffes HLA géno-identiques, 50 % dans les greffes effectuées à partir de donneurs volontaires.

La peau, le tube digestif et le foie restent des organes cibles mais s'y associent fréquemment des manifestations auto-immunes :

— l'atteinte cutanée est caractérisée par une fibrose, une pseudosclérodermie, un lichen, des manifestations de vitiligo et une photosensibilité ;
— l'atteinte hépatique est essentiellement cholestatique (cirrhose biliaire « primitive »). On peut également observer plus rarement une hypertension portale et une cirrhose ;
— au niveau du tube digestif, il s'agit d'une diarrhée chronique avec un syndrome de malabsorption ou d'une malabsorption sans diarrhée. Le premier signe est l'amaigrissement des patients ;
— l'œil est souvent le siège d'un syndrome sec et de kératoconjonctivite aseptique ;
— l'atteinte buccale est très fréquente, de type lichen et sécheresse de la bouche ;
— l'atteinte pulmonaire typique est celle de la bronchiolite oblitérante (syndrome obstructif et manifestation asthmatiforme), observée également dans les greffes de poumons au cours des phénomènes de rejet. Cette bronchiolite est généralement assez résistante aux traitements immunosuppresseurs ;
— enfin, on peut voir plus rarement des atteintes neuromusculaires de type polymyosite et myasthénie. Les GVH chroniques s'accompagnent fréquemment d'un déficit immunitaire profond lié aux traitements immunosuppresseurs. Le risque à long terme est donc essentiellement infectieux.

V Traitements

A Traitement préventif

Le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte repose sur le traitement préventif et le meilleur choix possible du donneur. La meilleure prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte repose sur l'association de méthotrexate, de ciclosporine et de corticoïdes.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

VI Complications de la GVH

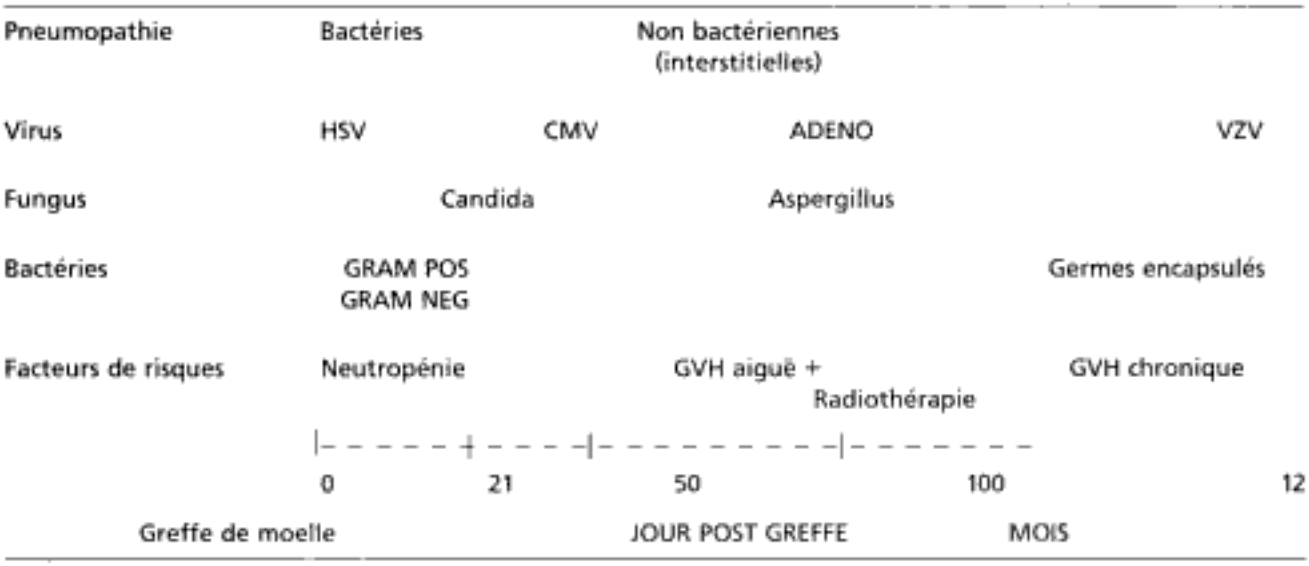
Le risque majeur immédiat est évidemment le décès en cas de GVH non contrôlée par le traitement immunosuppresseur.

Le traitement de la GVH expose à des complications infectieuses sévères bactériennes, fungiques et virales *(tab. 39.3* et *tab. 39.4)*. Toute corticothérapie au long cours doit donc être associée à une prévention efficace de la pneumocystose par triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim® forte : 1 cp/j trois fois par semaine) ou d'aérosol d'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat® toutes les 3 semaines).

Tableau 39.3 – Infections bactériennes et fungiques rencontrées après la prise de greffe.

	Greffe allogénique sans GVH	Greffe allogénique avec GVH
Précoces		
Staphylocoques	++	++
Candida species	++	+++
Aspergillus species	++	+++
BGN	–	+
Bactéries encapsulées	–	+
Tardives		
Bactéries encapsulées	–	++
Candida species	–	+
Aspergillus species	–	+

Tableau 39.4 – Risques infectieux après allogreffe de moelle.



Chez les patients à haut risque de réactivation d'une toxoplasmose (patients séropositifs pour la toxoplasmose recevant une greffe d'un donneur séronégatif ou d'un donneur séropositif), la prévention repose également sur le triméthoprime-sulfaméthoxazole ou le sulfadoxine pyriméthamine (Fansidar®).

La réactivation d'une infection à CMV doit être systématiquement dépistée par la recherche de l'antigénémie dans le sang (par IF, PCR ou virémie par technique rapide)

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

1 à 2 fois par semaine. Le traitement préemptif par le ganciclovir (Cymévan®) ou le foscarnet (Foscavir®) en cas d'antigénémie positive a permis de voir considérablement diminuer l'incidence des maladies à CMV et en particulier des pneumopathies mortelles.

Les patients prennent du valaciclovir (Zélitrex®) *per os* pour la prévention de l'herpès mais tout début de zona ou d'herpès justifie la prescription urgente d'aciclovir (Zovirax®) par voie IV.

Le risque aspergillaire est majeur chez ces patients qui ont été longtemps neutropéniques et qui reçoivent des corticoïdes. Malheureusement en l'absence de traitement préventif ou curatif très efficace, la prévention repose sur des mesures de prophylaxie de la contamination, telles que l'hospitalisation dans des chambres ventilées en air filtré, le port d'un masque, l'évitement des zones de travaux ou empoussiérées.

Ces patients doivent donc être suivis étroitement, généralement en hôpital de jour dans les 2 mois qui suivent l'hospitalisation initiale puis en consultation si leur état le permet.

Ouvrage de référence

Burakoff SJ, Deeg J, Ferrara J, Atkinson K. Graft *versus* host disease : immunology, pathophysiology and treatment. Vol 1. Editions Marcel Dekker, 1990 : 725 p.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 40

Corticothérapie et immunologie

Bénédicte Lebrun-Vignes

Depuis 1948, les propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes sont utilisées en thérapeutique. La corticothérapie générale a constitué une révolution dans la prise en charge de nombreuses maladies. Les effets secondaires des corticoïdes, responsables de leur mauvaise réputation, sont souvent évitables en utilisant des règles simples.

Le mécanisme d'action et les propriétés pharmacologiques des corticoïdes ont été progressivement étudiés, faisant apparaître la multiplicité de leurs cibles. Celles-ci demeurent cependant imparfaitement connues.

I Relation structure-activité

Les corticostéroïdes naturels synthétisés par les surrénales ont soit une activité glucocorticoïde prédominante, comme le cortisol, soit une activité minéralocorticoïde prédominante, comme l'aldostérone. A partir du cortisol ont été synthétisés des dérivés glucocorticoïdes de durée d'action plus longue, d'activité anti-inflammatoire plus importante et de propriétés minéralocorticoïdes moindres que la molécule mère. Au fil du temps, l'usage a réservé le terme « corticostéroïdes » aux glucocorticoïdes utilisés en thérapeutique pour leur activité anti-inflammatoire. La structure chimique du cortisol et de ses principaux dérivés est représentée sur la *figure 40.1* : les glucocorticoïdes présentent une homogénéité de structure avec, sur le noyau prégnane, des fonctions indispensables à l'activité biologique. La combinaison de ces fonctions permet d'augmenter, de manière additive, le pouvoir anti-inflammatoire, de diminuer l'activité minéralocorticoïde tout en prolongeant l'effet pharmacologique.

La séparation entre activité glucocorticoïde et activité minéralocorticoïde est possible, mais il est difficile de dissocier l'effet anti-inflammatoire, principalement recherché en thérapeutique, des autres effets glucocorticoïdes (effets métaboliques, freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien), la plupart de ces effets étant médiés par les mêmes récepteurs. C'est pourquoi on détermine la demi-vie biologique du glucocorticoïde *(tab. 40.1)* par la mesure de la durée de l'inhibition de l'axe corticotrope.

Le choix d'un glucocorticoïde en thérapeutique se fait sur un équilibre acceptable entre une activité anti-inflammatoire suffisante et des effets secondaires « tolérables ». Les corticoïdes dont la durée d'action est moyenne (demi-vie biologique de 12-36 heures) sont actuellement les dérivés les plus maniables, les molécules de référence en thérapeutique étant la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone. Les demi-vies plas-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 40.2 – Activités relatives et équivalence de doses théorique des principaux corticoïdes.

	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralocorticoïde (rétention sodée)	Equivalence de doses (mg)
Hydrocortisone	1	1	20
Cortisone	0,8	0,8	25
Prednisolone*	4	0,8	5
Méthylprednisolone	5	0,5	4
Triamcinolone	5	0	4
Paraméthasone	10	0	2
Bétaméthasone	25	0	0,75
Dexaméthasone	25	0	0,75
Cortivazol	60	0	0,3

* Métabolite pharmacologiquement actif après prise orale de prednisone ou de prednisolone. L'équivalence de dose est variable selon l'ester utilisé.

II Mécanismes d'action

A Récepteur aux glucocorticoïdes

Le récepteur aux glucocorticoïdes, cloné en 1985, est une protéine de 777 acides aminés appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes (progestérone, œstrogènes, hormones thyroïdiennes, acide rétinoïque, vitamine D) qui ont en commun une même séquence en acides aminés. Leur spécificité est portée par des domaines fonctionnels différents. Le récepteur aux glucocorticoïdes comporte trois domaines fonctionnels majeurs, qui sont de N-terminal en C-terminal : le *domaine d'activation du gène* (ou de régulation transcriptionnelle), également appelé domaine immunogénique en raison de ses propriétés antigéniques, le *domaine de liaison à l'ADN* (au niveau des *glucocorticoid-responsive elements* ou GRE) et le *domaine de liaison au ligand*.

Le récepteur aux glucocorticoïdes est exprimé de manière quasi ubiquitaire mais la densité en récepteurs peut varier selon la cellule. Elle peut aussi varier en fonction de la concentration de ligand, responsable ainsi d'une *down regulation*.

Le récepteur aux glucocorticoïdes est présent sous forme inactive dans le cytosol *(fig. 40.2)*, lié à un complexe protéique de 300 kilodaltons comportant notamment les deux sous-unités de la *heat-shock protein* HSP 90 (protéine de choc thermique) et une protéine de la famille des immunophilines appelée p59. Les immunophilines sont des protéines intracellulaires capables de fixer des immunosuppresseurs de la famille de la ciclosporine ou du FK 506 et de la rapamycine.

B Régulation transcriptionnelle

Seule la fraction libre du corticoïde (soit 10 à 20 %) est responsable de l'activité pharmacologique par l'intermédiaire de récepteurs intracellulaires spécifiques ubiquitaires. La molécule libre traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier avec une forte affinité à un récepteur cytoplasmique. La liaison du ligand sur le récepteur va provoquer la dissociation du complexe protéique et l'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau (translocation nucléaire) *(fig. 40.2)*. Au-delà de cette étape, le complexe hormone-récepteur peut agir à différents niveaux.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

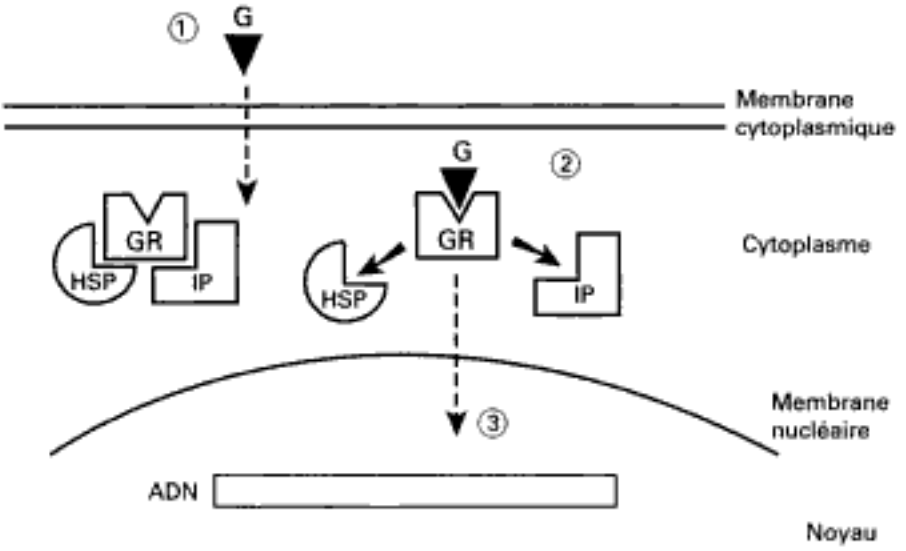


Figure 40.2 – Le récepteur aux glucocorticoïdes (GR).
1 : diffusion passive transmembranaire du glucocorticoïde-récepteur intracytoplasmique à l'état inactivé par liaison aux protéines HSP et IP. 2 : liaison glucocorticoïde-récepteur induisant une activation du récepteur par libération des protéines HSP et IP. 3 : transfert du complexe glucocorticoïde-récepteur dans le noyau.
G : glucocorticoïde ; GR : récepteur aux glucocorticoïdes ; HSP : *head-shock protein* (protéine de choc thermique) ; IP : immunophiline.

1 Action directe sur la transcription

Après la formation de dimères, le complexe hormone-récepteur change de configuration, ce qui lui permet d'interagir par l'intermédiaire de deux atomes de zinc (2 « doigts de zinc ») avec l'ADN au niveau de sites accepteurs appelés *glucocorticoids-responsive-elements* ou GRE *(fig. 40.3)*. Le complexe hormone-récepteur va ainsi pouvoir exercer une activation de la transcription par l'intermédiaire d'un complexe de préinitiation. Il se produit alors une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine-1 (ou annexine-1), l'interleukine-10 ou la protéine IκB. Une inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative directe de la transcription par l'intermédiaire d'un site de liaison négatif ou nGRE est également possible. Cela semble être le cas pour le gène de la pro-opiomélanocortine, expliquant le feedback négatif des glucocorticoïdes sur cette protéine précurseur, en particulier, de l'ACTH.

2 Action sur les facteurs de transcription AP-1, NF-κB et NF-IL-6

Les corticoïdes contrôlent l'expression de multiples gènes de l'inflammation comme ceux de nombreuses cytokines. Cette action n'est pas liée à l'interaction directe avec un GRE mais passe par une interaction avec certaines protéines de régulation transcriptionnelle, appelées facteurs de transcription *(fig. 40.4)*. Les glucocorticoïdes ont une action inhibitrice actuellement bien identifiée sur *activator protein-1* (AP-1) et *nuclear factor-kappa B* (NF-kB) *(fig. 40.4b)*, alors qu'il existe une synergie transcriptionnelle avec NF-IL-6 *(fig. 40.4c)*. L'interaction entre le complexe hormone-récepteur et ces facteurs de transcription constitue le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur des glucocorticoïdes.

AP-1 est un dimère formé de l'association variable d'une protéine Fos et/ou d'une protéine Jun. Sa fonction principale est d'activer l'expression de multiples gènes comme ceux de

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

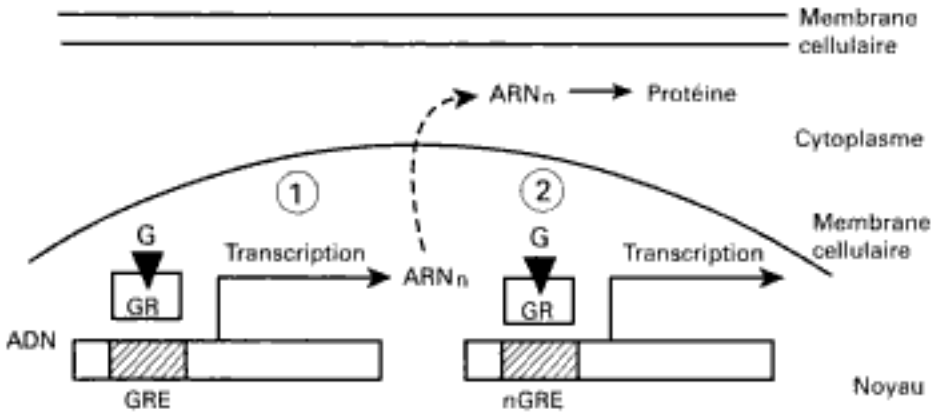


Figure 40.3 – Action transcriptionnelle directe : effet positif ou négatif.
Action positive : fixation du complexe glucocorticoïde-récepteur sur son site spécifique de l'ADN (GRE : *glucocorticoïde-responsive-element*). Activation de la formation d'un complexe de pré-initiation induisant la transcription d'ARNn, puis la synthèse protéique. Action négative : fixation du complexe glucocorticoïde-récepteur sur un site de liaison négatif (nGRE). Diminution de la transcription du gène concerné.

cytokines et de collagénases. En interagissant directement avec le facteur AP-1 sous forme d'hétérodimère Fos-Jun (interaction située sur la sous-unité Jun), le complexe glucocorticoïde-récepteur va empêcher sa fixation sur ses sites de liaison et ainsi inhiber la synthèse des cytokines et des collagénases « cibles ». Pour certains autres gènes, le site de liaison du facteur AP-1 est voisin de GRE. La fixation du complexe glucocorticoïde-récepteur sur ces GRE entraîne un encombrement stérique empêchant l'interaction du facteur AP-1 avec son site de liaison.

NF-κB est un facteur de transcription considéré comme un régulateur essentiel des gènes impliqués dans la réponse à l'infection, à l'inflammation et au stress. Il se fixe au sein d'une séquence activatrice du gène de la chaîne légère des immunoglobulines κ. Il existe 5 protéines appartenant à la famille NF-κB. Pour être fonctionnel, NF-κB doit être activé. En effet, il existe sous forme inactive cytoplasmique, couplé à l'une des 7 protéines inhibitrices IκB qui empêche son entrée dans le noyau. Après phosphorylation par des kinases spécifiques puis dégradation, IκB est éliminé, permettant la migration de NF-κB libre dans le noyau où il va se fixer sur une région d'ADN spécifique. Cette fixation conduit à la production d'ARNm à l'origine d'une synthèse protéique. Les glucocorticoïdes semblent agir de deux manières pour aboutir à un effet inhibiteur du NF-κB. Le premier mécanisme passe par une activation de la transcription du gène de IκB, le deuxième mécanisme implique une interaction directe entre le complexe glucocorticoïde-récepteur et la sous-unité p65 de NF-κB.

NF-IL-6 est un facteur de transcription inductible de l'IL-6. Comme dans les deux cas exposés précédemment, le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit directement avec NF-IL-6, mais il en résulte non pas une inhibition, mais une activation de la transcription. Cela permet d'expliquer l'effet inducteur des corticoïdes associés à l'IL-6 sur la synthèse de protéines contrôlant la réaction inflammatoire.

3 Action sur la structure chromosomique

Les glucocorticoïdes seraient capables de modifier la structure de la chromatine en déacétylant les histones, ce qui entraînerait un enroulement plus serré de l'ADN réduisant

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

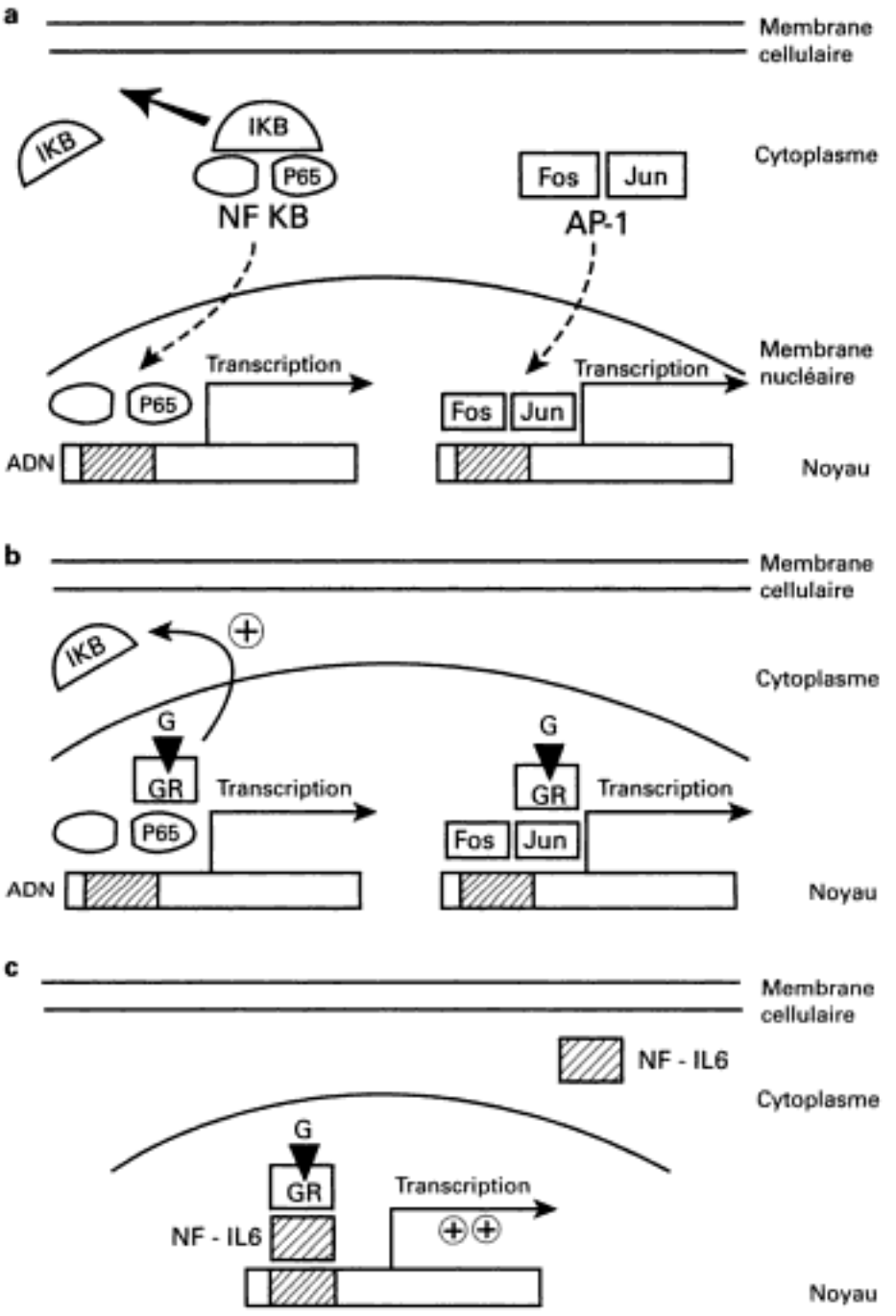


Figure 40.4 – Action transcriptionnelle indirecte : inhibition ou activation de facteurs de transcription. **(a)** Action des facteurs de transcription NF-κB et AP-1 lors de la réaction inflammatoire. Activation de la transcription des gènes de nombreuses cytokines et médiateurs de l'inflammation : NF-κB est inactivé en situation cytoplasmique par la liaison à la protéine IκB. Le relargage de celle-ci permet à NF-κB son transfert en situation intranucléaire et son activation ; AP-1 est formé d'un dimère constitué par les sous-unités Fos et Jun. **(b)** Action inhibitrice des glucocorticoïdes. Le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit en situation intranucléaire avec la sous-unité p65 de NF-κB et la sous-unité Jun de AP-1. Il inhibe ainsi l'action transcriptionnelle des deux facteurs de transcription. Le complexe glucocorticoïde-récepteur est aussi responsable d'une augmentation de la synthèse de IκB, favorisant l'inactivation de NF-κB. **(c)** Action activatrice des glucocorticoïdes. Le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit avec le facteur de transcription induit par l'IL-6 (NF-IL-6) et permet une activation de son effet transcriptionnel.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

l'accès des facteurs de transcription à leurs sites de fixation et inhibant l'expression des gènes concernés.

C Effets non génomiques

Les effets dépendant de la régulation transcriptionnelle apparaissent nécessairement avec un délai dans le temps. Des effets non génomiques expliqueraient le caractère très rapide de certaines actions des glucocorticoïdes. Une partie de ces effets seraient liés à une activité située sur la membrane cellulaire, donc indépendante du passage intracellulaire de la molécule. Différents mécanismes d'action sont envisageables comme une action sur la perméabilité des lipides membranaires avec un effet stabilisant de membrane, une interaction avec des récepteurs membranaires ou une régulation de récepteurs membranaires. Les glucocorticoïdes ont également un effet post-transcriptionnel en agissant par exemple sur la stabilité d'ARN messagers ou de protéines intracellulaires en diminuant leur demi-vie.

III Propriétés pharmacodynamiques

Les glucocorticoïdes sont utilisés en thérapeutique essentiellement pour leurs propriétés anti-inflammatoire et immunosuppressive. Les autres propriétés sont en règle générale responsables de leurs effets indésirables.

A Activités anti-inflammatoire et immunosuppressive

Par l'intermédiaire des mécanismes précédemment exposés, les glucocorticoïdes agissent sur différents facteurs intervenant dans l'inflammation et la réponse immune.

1 Action sur les cytokines

Les glucocorticoïdes inhibent fortement la transcription de nombreuses cytokines intervenant dans la réaction inflammatoire chronique : IL-1, TNFα, interféron γ, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 et IL-8.

2 Action sur les médiateurs de l'inflammation

Les glucocorticoïdes induisent la synthèse de lipocortine-1 (ou annexine-1) au niveau des leucocytes humains. La lipocortine-1 est une protéine possédant une activité anti-phospholipasique A2 et diminuant ainsi la synthèse d'acide arachidonique. Il s'ensuit une inhibition de la synthèse des eicosanoïdes que sont les prostaglandines (E2 en particulier), les leucotriènes (B4 en particulier) et le *platelet-activating factor* (PAF), intervenant dans la cascade de la réponse inflammatoire. Les glucocorticoïdes ont également des effets inhibiteurs directs sur la transcription des enzymes impliquées dans la formation des lipides pharmacologiquement actifs (phospholipase A2 ou cyclo-oxygénase 2). Enfin, ils peuvent intervenir sur le métabolisme de certains médiateurs inflammatoires (système de la bradykinine et de l'endopeptidase neutre).

3 Action sur les molécules d'adhésion

Les glucocorticoïdes peuvent inhiber (directement ou indirectement) l'expression des molécules d'adhésion, notamment ICAM-1 *(intercellular cell adhesion molecule-1)* et ELAM-1 *(endothelial leukocyte adhesion molecule-1)*.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Les indications pour lesquelles la corticothérapie générale est soit indispensable, soit envisageable en fonction des données de la littérature sont listées ci-dessous (de manière non exhaustive) :

— *maladies inflammatoires systémiques :* lupus érythémateux systémique, dermatopolymyosite, polyarthrite rhumatoïde, pseudopolyarthrite rhizomélique, maladie de Still, spondylarthrite ankylosante, sarcoïdose sévère, rhumatisme articulaire aigu ;
— *vascularites sévères :* périartérite noueuse, granulomatose de Wegener, maladie de Horton, maladie de Behçet, Churg et Strauss, vascularites allergiques systémiques ;
— *dermatoses inflammatoires :* dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigus, pemphigoïde bulleuse), pyoderma gangrenosum, érythrodermie avec retentissement cardiaque, syndrome d'hypersensibilité, formes graves des hémangiomes du nourrisson (pronostic fonctionnel ou vital). En cure courte : lichen plan profus, syndrome de Sweet, névrite de réversion lépreuse, acné fulminans, eczéma de contact sévère ;
— *maladies néoplasiques :* lymphomes, myélomes, prévention des vomissements au cours des chimiothérapies, hypercalcémie, œdème cérébral d'origine tumorale... ;
— *atteintes inflammatoires pleuropulmonaires :* asthme, bronchopathies chroniques, pneumopathie d'hypersensibilité, hémorragies alvéolaires, fibrose interstitielle idiopathique, pleurésie et/ou péricardite non bactériennes ;
— *affections neurologiques :* paralysie faciale *a frigore*, sclérose en plaques, traumatismes médullaires, myasthénie grave ;
— *autres indications :* colites inflammatoires, hépatite chronique active auto-immune, prévention et traitement du rejet de greffe, maladie du greffon contre l'hôte, glomérulopathie évolutive, néphrose lipoïdique, purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, uvéite, choc anaphylactique en relais de l'adrénaline, thyroïdite de De Quervain.

Certaines pathologies constituent des indications discutables à une corticothérapie générale :

— affections allergiques ORL, respiratoires et cutanées ;
— sclérodermie ;
— syndrome de Gougerot-Sjögren.

B Posologie

La posologie varie considérablement d'une indication à l'autre, allant de quelques milligrammes par jour dans la polyarthrite rhumatoïde à 3 mg/kg/j dans les pathologies inflammatoires corticosensibles de l'enfant. Dans les pathologies inflammatoires de l'adulte, elle est habituellement de 1 mg/kg/j. La durée du traitement dépend également de l'indication et de la réponse thérapeutique. Dans le cas de pathologies évolutives mettant en jeu le pronostic vital ou celui d'un organe noble et nécessitant donc un contrôle rapide, il peut être proposé une corticothérapie à très fortes doses par voie intraveineuse, également appelée bolus, assaut, pulse ou flash. Il s'agit en règle générale de 250 à 1 000 mg de méthylprednisolone administrés en 1 heure souvent répétés 3 jours consécutifs sous surveillance clinique en milieu hospitalier. Par manque d'essais contrôlés, ce mode d'administration n'a cependant pas fait clairement la preuve de sa supériorité en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à une administration classique ; il comporte des effets secondaires et nécessite des précautions d'emploi.

C Effets secondaires

La fréquence des effets secondaires est fonction de nombreux facteurs dont le terrain (âge, antécédents pathologiques), la posologie quotidienne, la dose totale, la durée du

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

traitement, la nature du corticoïde utilisé, la voie et le mode d'administration, la maladie traitée, etc.

La majorité des effets secondaires pouvant survenir au cours d'une corticothérapie générale sont prévisibles, car liés à l'effet pharmacologique. Dans ce cas, ils peuvent être combattus par des mesures préventives diététiques et/ou médicamenteuses. Mais certains effets secondaires sont indépendants de l'activité pharmacologique des corticoïdes et sont donc imprévisibles. Ces effets sont résumés dans le *tableau 40.3*.

Tableau 40.3 – Effets secondaires pouvant survenir au cours d'une corticothérapie générale prolongée.

Effets prévisibles

Hypercorticisme iatrogène
Obésité faciotronculaire, syndrome de Cushing, lipomatose de l'espace épidural
Troubles endocriniens : diabète, inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire, aménorrhée, altération des fonctions sexuelles
Hyperlipidémie
Hypercatabolisme protidique
Troubles hydroélectrolytiques : rétention hydrosodée (HTA), hypokaliémie
Pathologies rhumatologiques : ostéoporose, ostéonécrose aseptique, retard de croissance
Myopathie cortisonique, ruptures tendineuses
Effets cutanés : acné, folliculites bactériennes et autres pathologies infectieuses cutanéomuqueuses, vergetures, érythrose, purpura, ecchymoses, télangiectasies, atrophie épidermique, dermique et hypodermique, troubles de la pilosité, retard de cicatrisation, troubles de la pigmentation

Accidents de sevrage et hypocortisolisme endogène
Insuffisance surrénale aiguë
Reprise évolutive de l'affection initiale
Syndrome de sevrage
Hypertension intracrânienne bénigne de l'enfant

Accidents digestifs
Ulcères gastroduodénaux, ulcérations de l'œsophage, de l'intestin grêle, du côlon, du rectum
Perforations
Pancréatite aiguë, pancréatite chronique

Immunosuppression
Risque infectieux : bactéries de type pyogène ou à croissance lente, tuberculose ou mycobactéries atypiques, herpès, varicelle-zona, anguillulose, pneumocystose, toxoplasmose, gale, aspergillose...
Maladie de Kaposi

Effets imprévisibles

Troubles neuropsychiques : effets stimulants, insomnie, troubles psychotiques
Réaction d'hypersensibilité : urticaire, choc anaphylactique
Effets oculaires : cataracte postérieure sous-capsulaire, glaucome à angle ouvert, kératite herpétique, endophtalmie purulente
Thromboses veineuses

Ouvrages de référence

Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids : molecular mechanism. Clin Sci (Colch) 1998 ; 94 : 557-72.

Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases : basic and clinical correlates. Ann Intern Med 1993 ; 119 : 1198-208.

Solito E, Russo-Marie F. Anti-inflammatoires stéroïdiens. *In* : Briand P, ed. L'inflammation. Paris : John Libbey Eurotext, 1998 : 540-9.

Wechsler B, Chosidow O. Corticoïdes et corticothérapie. Paris : John Libbey Eurotext, 1997.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 41

Immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse

Thomas Papo

Les immunoglobulines polyvalentes humaines à usage intraveineux (Ig IV) sont purifiées et concentrées à partir du plasma de nombreux donneurs différents. Il s'agit d'immunoglobulines (Ig) G à plus de 95 %, non agrégées et entières, qui conservent la quasi-intégralité de leurs propriétés structurales et fonctionnelles. Les indications des Ig IV obéissent à une double logique : substitution ou immunomodulation.

L'apport d'anticorps par voie intraveineuse a acquis ses « lettres de noblesse » dès 1979 par une efficacité remarquable dans la prévention des infections répétées, liées aux déficits immunitaires congénitaux avec hypogammaglobulinémie. Par extension, les Ig IV ont pu être utilisées en prophylaxie anti-infectieuse dans des situations d'immunodéficit acquis, comme la leucémie lymphoïde chronique, le myélome, les infections à cytomégalovirus après greffe de moelle osseuse ou le sida de l'enfant.

L'autre grand type d'indications dérive d'un mécanisme complexe d'immunorégulation et d'une efficacité clinique prouvée dans des pathologies variées, qu'elles soient auto-immunes (purpura thrombopénique, myasthénie) ou non (vascularite de Kawasaki, réaction du greffon contre l'hôte, polyradiculonévrite...).

Les Ig IV possèdent un avantage considérable sur les thérapeutiques classiques des maladies dysimmunitaires : elles n'entraînent pas d'immunodépression.

La tolérance clinique des Ig IV est correcte. Le risque de transmission virale est pratiquement annulé par la sélection rigoureuse des donneurs et une procédure de préparation incluant de nombreuses étapes d'inactivation, particulièrement virucides sur le cytomégalovirus, les virus des hépatites B et C et les rétrovirus.

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de mécanisme univoque susceptible d'expliquer l'efficacité thérapeutique immunomodulatrice des Ig IV *(tab. 41.1)*.

Tableau 41.1 – Mécanismes immunomodulateurs des Ig IV.

Blocage des récepteurs macrophagiques pour le fragment Fc des Ig
Interaction avec le réseau idiotypique
Interférence avec la fonction et la prolifération des lymphocytes T et B
Captation des protéines du complément
Augmentation du catabolisme des Ig (pathogènes)
Interaction avec le réseau cytokinique

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

De nombreux indices à la fois cliniques (fréquence des infections), paracliniques (radiographies, spirométrie) et surtout fonctionnels (quantité d'antibiotiques prescrite et consommée, durée cumulée des hospitalisations, nombre d'arrêts de travail) ont permis de mesurer les différents niveaux d'efficacité des Ig IV. La concentration résiduelle (c'est-à-dire juste avant la cure d'Ig IV) en immunoglobulines dans le sérum ne doit pas être inférieure à 5 g/L. Une grande souplesse d'utilisation est donnée par la possibilité de perfusions courtes à domicile.

B Déficits immunitaires secondaires

1 Myélome multiple

Le myélome multiple est une prolifération plasmocytaire maligne monoclonale. La médiane de survie est de trois ans. Les complications infectieuses sont la principale cause de mortalité, représentant un tiers des décès. Les infections rencontrées sont principalement bactériennes à germes encapsulés et peuvent survenir avant toute chimiothérapie. Environ 10 % des patients sont infectés au moment de la découverte du myélome. Cependant, la grande majorité des infections sévères surviennent après les trois premiers mois de chimiothérapie, fréquemment en phase de plateau. Le type de bactéries en cause varie au cours de l'évolution. Tôt dans la maladie, il s'agit surtout de *Streptococcus pneumoniae*, mais aussi de *Haemophilus* ou d'autres streptocoques. Plus tardivement, c'est un sepsis à staphylocoque doré qui constitue la principale menace. La prévalence des infections à bacilles Gram négatif augmente, mais elle reste cantonnée à la sphère urogénitale sauf en cas de neutropénie associée. Le zona, parfois récidivant ou disséminé, est la principale infection virale rencontrée en pratique. Les autres infections virales ou mycotiques sont exceptionnelles. Le profil infectiologique est donc proche de celui des déficits immunitaires primitifs. La donnée biologique essentielle est la diminution du taux des immunoglobulines polyclonales, qui peut être inférieur à 20 % de la normale.

Le bénéfice des Ig IV, chez les patients atteints de myélome et souffrant d'infections sévères, était d'autant plus net que les patients étaient, avant l'étude, mauvais répondeurs après vaccination anti-pneumococcique et qu'ils n'avaient pas d'insuffisance médullaire.

2 Leucémie lymphoïde chronique

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une prolifération monoclonale de petits lymphocytes B mûrs, indolente et asymptomatique à son début, qui présente une médiane de survie de 9 ans si l'on ne considère que les décès imputables à la LLC. La cause de décès la plus fréquente est représentée par les infections, surtout bactériennes. L'hypogammaglobulinémie (inférieure à 6,4 g/L) est le facteur de risque principal. La présence d'une hypogammaglobulinémie est d'ailleurs corrélée à la durée de la survie, à l'existence d'un envahissement médullaire massif et au caractère tumoral de la LLC.

Les indications de la prophylaxie par Ig IV concernent principalement les patients hypogammaglobulinémiques. Les patients qui n'ont pas d'hypogammaglobulinémie mais qui ont contracté une ou plusieurs infections bactériennes sévères peuvent également bénéficier du traitement, surtout s'ils ont une mauvaise réponse à la vaccination anti-pneumococcique.

Enfin, des études de doses récentes pourraient permettre d'envisager une diminution de la dose mensuelle d'Ig IV à 0,25 g/kg.

3 Sida de l'enfant

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est non seulement responsable d'infections opportunistes chez l'adulte, mais aussi d'infections à bactéries encapsu-

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

lées « banales », particulièrement fréquentes chez l'enfant. Le taux d'immunoglobulines sériques est souvent élevé chez ce type de patients et il ne s'agit donc pas d'un déficit quantitatif global en immunoglobulines.

La prophylaxie par Ig IV était surtout utile aux enfants infectés par le VIH, symptomatiques ou non, traités par zidovudine ou non, surtout en cas d'épisode infectieux bactérien dans l'anamnèse et en l'absence de prophylaxie par le cotrimoxazole.

Depuis l'avènement de la trithérapie, l'utilité des Ig IV n'est plus évidente dans le sida de l'enfant.

C Allogreffe de moelle

Deux écueils importants menacent la greffe de moelle osseuse : la rechute de la maladie hématologique et la réaction du greffon contre l'hôte (GVH : *graft versus host*). Le succès de la greffe de moelle allogénique dépend donc de la qualité de la destruction des cellules tumorales du receveur et du contrôle établi sur les cellules immunocompétentes du donneur. Les thérapeutiques utilisées, qu'il s'agisse de la chimiothérapie lourde avec irradiation corporelle totale précédant la greffe ou, à son décours, du traitement immunosuppresseur préventif de la GVH, s'accompagnent d'un déficit immunitaire « obligatoire ». L'immaturité du système immunitaire, dont la reconstitution efficace est lente, est un facteur supplémentaire d'immunodéficience. La pneumopathie à CMV est une cause de mortalité et de morbidité majeures dans cette situation. L'infection à CMV est d'autant plus fréquente que le receveur est séropositif pour le CMV, âgé ou atteint de GVH aiguë.

Une méta-analyse intégrant 12 essais contrôlés et randomisés portant sur 1 282 patients traités par allogreffe de moelle osseuse confirme l'efficacité de la prophylaxie par immunoglobulines par voie intraveineuse, qu'il s'agisse de l'incidence des infections mortelles à CMV, des pneumonies à CMV, des pneumopathies interstitielles non liées au CMV, de la GVH aiguë et surtout de la mortalité globale liée à la transplantation.

Fait important, le traitement par Ig IV n'augmente pas le risque de rechute de leucémie aiguë (tout en diminuant celui de GVH).

Il faut signaler que la prévention d'une primo-infection à cytomégalovirus chez le receveur séronégatif passe surtout par la sélection de donneurs séronégatifs et l'utilisation de produits dérivés du sang (culots globulaires, plaquettaires...) séronégatifs. Par ailleurs, la prophylaxie par les agents antiviraux (ganciclovir) paraît efficace et moins coûteuse chez le patient séropositif pour le CMV. La place des Ig IV dans la prophylaxie de la GVH reste à définir. Enfin, le traitement curatif optimal des infections à CMV chez le transplanté associerait ganciclovir et Ig IV.

D Purpura thrombopénique idiopathique

Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) se présente sous deux aspects évolutifs distincts : PTI aigu et chronique *(tab. 41.3)*. Dans tous les cas, le PTI est défini par une thrombopénie périphérique associée à une richesse médullaire normale voire importante en mégacaryocytes.

Le mécanisme du PTI est immunologique, médié par des anticorps de type IgG dont certains sont dirigés spécifiquement contre des glycoprotéines plaquettaires. La destruction des plaquettes recouvertes d'IgG s'effectuerait majoritairement par les macrophages spléniques, après fixation du fragment Fc de l'auto-anticorps et internalisation du complexe anticorps-plaquettes.

Le PTI aigu survient brutalement, surtout chez un jeune enfant, au décours d'un épisode

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 41.3 – PTI aigu et chronique.

	Aigu	Chronique
Pic d'incidence	2-6 ans	20-40 ans
Sex-ratio	1/1	3F/1H
Contexte infectieux	fréquent	rare
Mode d'installation	brutal	insidieux
Nb de plaquettes	< 20 000/mm^3	30-80 000/mm^3
Durée	2-6 semaines	mois ou années
Rémission spontanée	fréquente	rare

infectieux viral dans plus de 80 % des cas. La rémission est obtenue sans traitement dans 75 % des cas dans les 3 mois (4 à 6 semaines en moyenne). Une hémorragie cérébrale complique environ 1 % des PTI aigus lorsque le chiffre de plaquettes est inférieur à 20 000/mm^3.

Le PTI chronique touche préférentiellement la femme jeune avec un début insidieux et une évolution imprévisible, durant par définition plus de 6 mois. Les résolutions spontanées sont rares.

L'arsenal thérapeutique classique du PTI comporte trois volets principaux : corticothérapie, splénectomie et traitement immunosuppresseur ou cytolytique. Les effets secondaires de ces traitements sont potentiellement lourds.

Depuis 1981, les Ig IV ont fait l'objet de multiples essais dans le traitement du PTI aigu. L'efficacité des Ig IV est comparable à celle des corticoïdes dans le PTI sévère de l'enfant, de l'ordre de 60 %. La rapidité d'action des Ig IV paraît supérieure à celle des corticoïdes, ce qui est d'autant plus souhaitable que le risque d'hémorragie cérébrale disparaît lorsque le chiffre de plaquettes est supérieur à 20 000/mm^3. L'utilisation des Ig IV en première intention dans le PTI de l'enfant, surtout lorsque le chiffre de plaquettes est inférieur à 20 000/mm^3 et *a fortiori* en situation hémorragique, si elle paraît logique, n'a pourtant pas remporté l'adhésion des hématologues pédiatres qui préfèrent la corticothérapie.

Chez l'adulte, la supériorité des Ig IV par rapport aux corticoïdes est moins nette si l'on considère les réponses dans le PTI chronique qui sont fréquentes mais le plus souvent transitoires. Le traitement par Ig IV est réservé aux situations d'urgence (hémorragie incontrôlée) ou en préparation à un geste chirurgical (splénectomie). Hors contexte aigu, le plus souvent après échec de la splénectomie où lorsque celle-ci est contre-indiquée, le traitement par Ig IV peut être proposé lorsqu'il existe une corticodépendance à haut niveau, une corticorésistance, voire une contre-indication à la poursuite du traitement corticoïde. Le plus souvent, dans ce type de situation, l'administration des Ig IV en cure unique n'est pas suffisante et un traitement d'entretien est nécessaire.

Le purpura thrombopénique idiopathique de la femme enceinte et le purpura thrombopénique idiopathique néonatal peuvent aussi être traités efficacement par Ig IV, sans effets secondaires notables chez le nouveau-né.

La dose classiquement administrée dans le PTI est de 2 g/kg sur 5 jours, soit 400 mg/kg/j. En fait, les Ig IV seraient aussi efficaces à une dose moindre, de 0,8 mg/kg en administration unique chez l'enfant ou de 1 mg/kg dans le PTI de l'adulte *(tab. 41.4)*.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 41.4 – Indications des Ig IV dans le PTI.

PTI aigu hémorragique de l'enfant (Pl < 20 000/mm^3)
PTI chronique de l'enfant
PTI néonatal
PTI chronique de l'adulte en cas d'hémorragie sévère
PTI chronique de l'adulte avant splénectomie
PTI de la femme enceinte

E Syndrome de Kawasaki

La maladie de Kawasaki est une vascularite aiguë de l'enfant, touchant les artères de moyen ou de grand calibre, avec un tropisme particulier pour les coronaires. Une activation massive du système immunitaire (lymphocytes T auxiliaires et B, élévation d'IL-6, d'IL-1, de TNF, d'interféron gamma) semble être en cause. L'hypothèse d'un déclenchement infectieux est étayée par de nombreux arguments, épidémiologiques et paracliniques, sans démonstration définitive. Les éléments cliniques cardinaux sont ceux d'une maladie systémique et fondent le diagnostic *(tab. 41.5)*.

Tableau 41.5 – Critères diagnostiques de la maladie de Kawasaki.

1. Fièvre ⩾ 5 jours
2. Manifestations acrales :
– phase initiale : érythème palmoplantaire, œdème induré
– phase tardive : desquamation des doigts ou des orteils
3. Exanthème diffus et polymorphe
4. Conjonctivite : érythème conjonctival bilatéral non purulent
5. Atteinte muqueuse : chéilite, glossite framboisée, pharyngite
6. Adénopathie cervicale aiguë non purulente, diamètre ⩾ 1,5 cm

Kawasaki défini : 5 items sur 6, ou 4 items et présence d'anévrysmes coronaires.

Le plus souvent, les symptômes régressent en quelques semaines. L'atteinte coronaire, source d'infarctus du myocarde, s'installe dans les 10 jours qui succèdent au début de la fièvre et, à 6 semaines, touchent 15-25 % des patients non traités. Les études multicentriques randomisées menées au Japon et aux Etats-unis ont démontré l'efficacité des Ig IV associées à l'aspirine administrées dans les 10 premiers jours, significativement supérieure à celle de l'aspirine utilisée seule. La prévalence des ectasies ou des anévrysmes coronaires dépistés par échographie bidimensionnelle est réduite à 5 % et une résolution rapide des symptômes généraux et des anomalies biologiques (hypoalbuminémie, élévation de la CRP) est obtenue. Ainsi, les Ig IV doivent être administrées de première intention et précocement chez l'enfant suspect de syndrome de Kawasaki.

L'expérience concernant le traitement par Ig IV de la maladie de Kawasaki de l'adulte est beaucoup plus limitée mais semble aboutir à des conclusions comparables.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

A Effets liés à la perfusion

Il s'agit de manifestations aiguës à type de céphalée avec bouffées de chaleur, nausées, fièvre ou frissons. Les autres symptômes algiques (lombalgies, douleurs abdominales, myalgies diffuses, oppression thoracique) sont plus rares. La prévalence de ces effets secondaires est de l'ordre de 1 à 15%. En règle, les symptômes disparaissent lorsque la perfusion est ralentie, voire transitoirement arrêtée. Le mécanisme de ces manifestations est inconnu. La plupart de ces réactions surviennent surtout au moment de la première ou de la deuxième injection des Ig IV, justifiant pour certains le recours aux antihistaminiques, au paracétamol ou à de faibles doses de corticoïdes à visée prophylactique.

Le mécanisme d'activation complémentaire, responsable d'intolérance fébrile mal supportée, n'est plus invoqué depuis l'introduction des nouvelles procédures d'élimination des agrégats d'immunoglobulines de haut poids moléculaire.

Les réactions d'*hypersensibilité de type anaphylactique* sont rares et exceptionnellement sévères, restreintes aux patients présentant un déficit immunitaire primitif. Elles surviennent chez les patients déficients en IgA et qui présentent des anticorps de type IgG ou IgE anti-IgA. Seule une très faible proportion de ces patients présentant des anticorps anti-IgA développeront, de façon imprévisible, une réaction d'hypersensibilité clinique. Un *déficit en IgA* est fréquemment rencontré dans certaines pathologies auto-immunes (lupus systémique, myasthénie...) et expose à un risque théorique d'immunisation anti-IgA. Avant traitement par Ig IV, la prudence impose le dosage pondéral des IgA, voire le cas échéant la recherche d'anticorps anti-IgA, dans les déficits immunitaires primitifs et en pathologie auto-immmune. Enfin, chez les patients présentant une *insuffisance cardiaque*, la surcharge hémodynamique occasionnée par la perfusion de Ig IV ne doit pas être négligée.

B Complications hématologiques

1 Anémie hémolytique auto-immune

La transmission passive d'un titre élevé d'alloanticorps (anti-Rhésus ou groupe sanguin A) a été exceptionnellement responsable d'une anémie hémolytique auto-immune aiguë à Coombs positif chez des patients traités pour PTI ou maladie de Kawasaki.

2 Neutropénie

Une neutropénie transitoire a été observée, probablement immunologique, soit directement par le biais d'anticorps antileucocytes, soit indirectement par la constitution de complexes immuns circulants ou d'une activation du complément.

3 Augmentation de la viscosité plasmatique et sanguine

Une augmentation modérée mais nette de la viscosité du sang total et du plasma a été mesurée après perfusion de Ig IV. Cette hyperviscosité présente un risque théorique de thrombose.

De rares observations d'accidents vasculaires cérébraux ont été rapportées chez les sujets âgés traités pour PTI ou neuropathies. En revanche, aucun accident de ce type n'a été signalé chez les patients de même âge traités dans le cadre d'une leucémie lymphoïde chronique ou d'un myélome.

L'autre terrain à risque est l'enfant infecté par le virus VIH car une hypergammaglobulinémie polyclonale considérable peut être présente de façon préalable à la perfusion de Ig IV, qui risque d'entraîner un syndrome d'hyperviscosité clinique.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

C Complications neurologiques

Une *méningite aseptique* de mécanisme mystérieux a été rapportée de façon épisodique chez des patients traités pour PTI ou neuropathie démyélinisante chronique. Dans une série rétrospective de 54 patients traités par Ig IV pour une maladie neurologique d'origine immunologique, 6 (soit 11 % des patients) ont eu une méningite aseptique transitoire et constamment bénigne. Les symptômes ont commencé précocement, dans les 24 heures succédant la perfusion, avec une durée totale de 3 à 5 jours. La formule du liquide céphalorachidien était panachée, parfois avec une grande richesse cellulaire (supérieure à 1 000 éléments/mm^3). Fait intéressant, cette complication survient de façon significativement plus fréquente chez les patients migraineux.

D Complications rénales

Une élévation transitoire de la créatinine, sans modifications du débit protidique ou du sédiment urinaire, a été initialement rapportée dans une série de patients présentant un syndrome néphrotique traités par Ig IV. Une tubulopathie proximale induite par les Ig IV a été mise en évidence chez 9 patients traités pour une glomérulonéphrite rebelle au traitement immunosuppresseur. Douze autres patients ont développé une insuffisance rénale attribuable au traitement par Ig IV dans des situations variées. Dans la quasi-totalité des cas, un ou plusieurs facteurs de risque étaient présents : âge supérieur à 60 ans, insuffisance rénale préalable, dose totale administrée supérieure à 2 g/kg, dose quotidienne supérieure à 500 mg/kg, spécialité d'Ig IV contenant du saccharose.

L'utilisation d'une dose quotidienne n'excédant pas 500 mg perfusée lentement a souvent permis de reprendre le traitement sans récidive de l'insuffisance rénale.

Le mécanisme le plus vraisemblable de l'insuffisance rénale est une tubulopathie osmotique liée au stabilisant glucidique de la préparation.

E Complications cutanées

Une alopécie réversible, éventuellement immunologique, a été rapportée chez trois patientes. La constatation d'un eczéma ou d'une toxidermie paraît exceptionnelle.

F En pratique

Quelques règles simples doivent être observées. Les premières perfusions s'effectueront toujours en milieu hospitalier, à vitesse très lente, en surveillant la tension artérielle, la fréquence cardiaque et la température de façon régulière. Avant perfusion, différents paramètres, qu'ils soient cliniques ou biologiques *(tab. 41.6)*, doivent être considérés.

L'utilisation des Ig IV dans les déficits immunitaires primitifs, avec ou sans hypogammaglobulinémie, permet de prévenir les séquelles à long terme des infections répétées et de limiter la désinsertion socioprofessionnelle liée à l'absentéisme scolaire et aux arrêts de travail.

La prophylaxie et le traitement curatif de l'infection à CMV et la diminution du risque de GVH aiguë sont les avantages principaux des Ig IV, en cours d'évaluation après allogreffe de moelle osseuse.

Les Ig IV représentent probablement l'outil thérapeutique le plus puissant et le plus rapide pour juguler la menace hémorragique engagée par les thrombopénies profondes rencontrées dans le PTI de l'enfant ou de l'adulte. Sa place dans le traitement du PTI chronique reste mal codifiée.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 42

Interférons

Thomas Papo

Les interférons sont des glycoprotéines appartenant à trois classes principales déterminées par leur origine cellulaire et des différences structurales, biochimiques et antigéniques : leucocytaire (monocytes, lymphocytes B) ou interféron alpha, fibroblastique ou interféron bêta et immun (lymphocytes T activés) ou interféron gamma. La nomenclature regroupant les interférons en types I (alpha et bêta) et II (gamma) est moins utilisée. La mise en évidence d'une activité antivirale en culture cellulaire permet à la fois de définir fonctionnellement l'interféron et de le quantifier dans les liquides biologiques en unités internationales. Actuellement, les tests utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques, commercialisés pour la pratique courante, sont fiables et beaucoup plus rapides (2-4 heures) que la méthode de référence (16-48 heures). Les techniques de recombinaison génétique et le clonage des gènes ont permis de déterminer au moins 20 sous-types au sein de la classe des interférons alpha. Les sous-types recombinants alpha-2a et alpha-2b sont des polypeptides de 165 acides aminés qui ne diffèrent qu'en une seule position (respectivement lysine et arginine en position 23).

Les interférons ont des effets biologiques très nombreux, qui varient d'une classe ou d'un sous-type d'interféron à l'autre. Les propriétés principales des interférons sont : antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice. Nous insisterons surtout sur les indications thérapeutiques de l'interféron alpha, qui dérivent des actions antivirale et antiproliférative *(tab. 42.1)*. Les interférons bêta et gamma sont surtout administrés comme immunomodulateurs.

I Interféron alpha

Les principaux interférons alpha utilisés en thérapeutique sont les recombinants alpha-2a et 2b.

A Mécanismes d'action

Les interférons de type I se lient à un récepteur commun de surface cellulaire. Plusieurs gènes sont alors activés. Ainsi, via l'augmentation de certaines enzymes intracellulaires (2'5'-oligoadénylate synthétase, protéine kinase R dépendante de l'ARN double brin), l'interféron inhibe la synthèse de protéines et dégrade les acides nucléiques viraux. C'est aussi un immunomodulateur et donc une cytokine à part entière, puissant promoteur de l'immunité cellulaire (lymphocytes cytotoxiques, cellules tueuses).

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Tableau 42.1 – Principales indications de l'interféron alpha.

Antiprolifératif
Taux de réponse > 50 %
Leucémie à tricholeucocytes (AMM*)
Leucémie myéloïde chronique en phase chronique (AMM)
Tumeurs carcinoïdes
Taux de réponse > 25 % et < 50 %
Lymphome non hodgkinien de bas grade
Lymphomes T cutanés
Sarcome de Kaposi (lié à l'infection par le VIH ou non) (AMM)
Gliome
Cancer ovarien (administration intrapéritonéale)
Cancer urothélial (administration intravésicale)
Taux de réponse > 10 % et < 25 %
Mélanome malin métastatique (AMM)
Adénocarcinome rénal métastatique (AMM)
Taux de réponse < 10 %
Adénocarcinome mammaire
Adénocarcinome colique
Cancer bronchique
A part : myélome (traitement d'entretien) (AMM)
Antiviral
Hépatite B (AMM)
Hépatite C (AMM)
Infection par le VIH
Papillomavirus (administration intralésionnelle)

* AMM : autorisation de mise sur le marché.

B Principales indications de l'interféron alpha

1 Hépatite chronique liée au virus B

L'hépatite aiguë B guérit dans 90 % des cas et il ne s'agit donc pas d'une indication à un traitement antiviral. L'hépatite chronique B se traduit par une nécrose hépatocytaire et une inflammation responsables d'une élévation des transaminases. Elle est liée à la persistance de la réplication, prouvée par un dosage sanguin de l'ADN viral ou la présence de l'antigène HBc dans le tissu hépatique ; lorsque la souche virale est sauvage (85 % des cas), l'antigène HBe est présent. Les chances d'arrêt « naturel » de la réplication virale sont évaluées à seulement 5-10 % par an. La prévention de la cirrhose, la diminution du risque de carcinome hépatocellulaire sont les avantages thérapeutiques attendus à long terme.

L'efficacité du traitement se mesure donc à plusieurs niveaux : négativation de l'ADN circulant, séroconversion avec disparition de l'antigène HBe et apparition de l'anticorps anti-HBe, normalisation des transaminases et amélioration des lésions histologiques. La disparition de l'antigène HBs est beaucoup plus rare.

La dose administrée est de 4 à 6 MU, 3 fois par semaine pendant 4 à 6 mois. La réponse initiale est marquée par une disparition de l'ADN circulant et l'élévation transitoire des transaminases entre le 2e et le 3e mois de traitement. L'antigène HBe et l'ADN se négativent dans 40 % des cas environ. Plusieurs facteurs prédictifs d'efficacité (ancienneté inférieure à 2 ans, hépatite aiguë initiale symptomatique, réplication virale modérée, chiffre

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

de transaminases supérieur à 3N) ou d'échec (contamination périnatale, immunosuppression liée ou non au VIH) ont été définis.

2 Hépatite chronique liée au virus C

L'histoire naturelle de l'infection par le virus C est marquée par un risque d'infection chronique élevé, de l'ordre de 70 %. Vingt pour cent des malades ayant une hépatite chronique développeront une cirrhose. Au contraire de l'infection par le virus B, l'extinction spontanée de la multiplication virale est exceptionnelle.

L'indication du traitement intègre la preuve sérologique de l'infection, une hypertransaminasémie et une hépatite chronique prouvée histologiquement.

La dose habituelle est de 3 MU par injection, 3 fois par semaine pendant 12 à 18 mois. La moitié des patients sont répondeurs et normalisent leur chiffre de transaminases. Au 3e mois, le traitement est arrêté si les transaminases ne sont pas normalisées. La moitié des patients rechutent à l'arrêt du traitement. Ainsi, une réponse durable n'est objectivée à long terme que dans 10 à 35 % des cas. Chez ces répondeurs à long terme, 25 à 50 % ont un virus non éradiqué et répliquant, ce qui chiffre le niveau global d'éradication virale à 15-20 %...

Les facteurs prédictifs d'efficacité (sexe féminin, âge jeune, toxicomanie, infection sporadique, virémie faible, génotype non 1b, génome homogène) semblent opérants sur une population de malades mais peu utilisables à l'échelon individuel.

En cas d'échec, de rechute, et probablement de plus en plus en première intention, l'association de l'interféron à la ribavirine semble prometteuse, doublant le taux de réponses avec négativation prolongée de la virémie.

3 Hépatite chronique liée au virus D

Le traitement de cette infection, dépendante de la présence concomitante ou préalable du virus B, paraît décevant sauf à la forte dose de 9 MU, 3 fois par semaine pendant 48 semaines.

4 Cancérologie et hématologie

Les indications carcinologiques de l'interféron alpha varient au cours du temps et font souvent l'objet de protocoles en service spécialisé.

Ainsi, le cancer du rein métastatique ou récidivant a fait l'objet d'études d'immunothérapie finalement décevantes, qu'il s'agisse de l'interféron alpha à forte dose, associé ou non à l'interleukine-2, ou de l'interféron gamma : le bénéfice paraît mince en termes de survie, et doit clairement être pesé au regard des effets secondaires.

De même, le mélanome malin disséminé n'est peut-être pas la meilleure indication de l'interféron. Un essai récent a utilisé l'interféron à faible dose (3 MU, 3 fois par semaine pendant 18 mois) chez des patients avec un mélanome de gravité intermédiaire, non métastatique et sans atteinte ganglionnaire, avec un succès significatif sur la durée de survie sans rechute.

La leucémie à tricholeucocytes n'est plus traitée en première intention par l'interféron alpha, depuis l'avènement de médicaments plus puissants comme la cladribine, qui entraîne 90 % de rémissions durables.

L'interféron conserverait sa place dans le traitement du myélome, de la leucémie myéloïde chronique, des lymphomes folliculaires, et du sarcome de Kaposi lié à l'herpès virus de type 8. Certains l'utilisent aussi dans les cancers cutanés spinocellulaires ou basocellulaires, en intralésionnel ou par voie générale.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Ouvrages de référence

Gastaut JA. Les interférons. Rev Med Int 1990 ; 11 : 389-98.

Grob JJ, Dreno B, De La Salmonière P *et al.* Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1,5 mm without clinically detectable node metastases. Lancet 1998 ; 351 : 1905-10.

Negrier S, Escudier B, Lasset C *et al.* Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 1998 ; 338 : 1272-8.

Papo T. Les effets secondaires des cytokines. *In :* Galanaud P, Emilie D, eds. Cytokines et médecine interne. Paris : Masson, 1997 : 167-74.

Pol S, Zylberberg H. Interférons : des mécanismes d'action aux applications cliniques en hépatologie. Med Ther 1998 ; 4 : 323-31.

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Chapitre 43

Vaccinations

Thomas Hanslik

I Bases immunologiques et microbiologiques

L'histoire n'a pas attendu les développements récents de l'immunologie pour voir naître les premiers vaccins. Les bases immunologiques étaient pour ainsi dire absentes quand Jenner prouve, à la fin du XVIII[e] siècle, que l'on pouvait protéger une personne contre la variole en lui inoculant le contenu de pustules prélevées chez des personnes infectées par un virus bovin proche de celui de la variole et produisant chez les humains une infection similaire mais moins grave. Jenner nommera « vaccine » le produit d'inoculation d'origine bovine (du latin *vacca*, « vache »), et « vaccination » le procédé qu'il décrit. Pasteur généralisera le terme « vaccination », qu'il applique à l'inoculation préventive d'un agent infectieux modifié.

Les bases immunologiques sur lesquelles repose la vaccination exploitent les caractéristiques du système immunitaire : l'introduction d'un antigène (substance ayant la capacité d'être reconnue par les récepteurs spécifiques des lymphocytes T ou B) induit chez un hôte une réaction spécifique aboutissant à la mise en place de mécanismes effecteurs spécifiques pour la protection contre l'infection, et d'une mémoire immunitaire. La vaccination va donc imiter les infections qui, naturellement, génèrent une immunité protectrice chez les personnes guéries. *A contrario*, pour des infections persistantes ou n'induisant pas d'immunité protectrice après la guérison, comme la syphilis, l'infection par le VIH ou le paludisme, la conception d'un vaccin représente encore aujourd'hui un réel défi, imposant d'imaginer des mécanismes immunitaires de défense qui n'existent pas naturellement chez l'homme.

Une vaccination efficace résultera de la mise en commun de propriétés propres à l'antigène et à la personne vaccinée.

A L'antigène doit induire une réponse immune permettant d'éliminer l'agent infectieux

Une fois la réaction immune spécifique obtenue, le micro-organisme doit être neutralisé. La seule induction d'un anticorps n'est en effet pas synonyme d'efficacité quand l'antigène mobilisant les effecteurs de la réaction immunitaire n'est pas vital pour le micro-organisme. On le constate au cours de la plupart des infections chroniques (sida, syphilis, etc.) qui continuent à évoluer malgré l'apparition de multiples anticorps. Pour pouvoir fabriquer un vaccin, le micro-organisme doit donc offrir un épitope aisément accessible aux effecteurs du système immunitaire et induisant une immunité protectrice. Dans ce sens, les épitopes reconnus à la surface des micro-organismes, comme par exemple l'antigène

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Vaccin	Schéma vaccinal Primo-vaccination	Schéma vaccinal Rappels	Voie d'injection	Indications particulières (1999)	Contre-indications ou précautions particulières (au-delà des contre-indications et précautions valables pour tous vaccins[5])	Efficacité sérologique ou épidémiologique (population générale)[7]	Prise en charge Assurance maladie
				tion et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets) ; à titre indicatif et non limitatif sont concernés : les professionnels de santé libéraux, les pompiers, les secouristes, les gardiens de prison, les éboueurs, les égoutiers, les policiers... – patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe...) – entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant sous le même toit) – partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs			
Grippe	1 injection chaque année		SCP[2] ou IM[3]	Personnes âgées de plus de 70 ans Personnes atteintes d'une des affections suivantes : insuffisance respiratoire, affection broncho-pulmonaire chronique, affection cardiovasculaire, insuffisance rénale, drépanocytose, diabète, immuno-dépression (chez les personnes atteintes par le VIH, l'indi-		> 60 %	Oui pour les sujets de plus de 70 ans

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Vaccin	Schéma vaccinal Primo-vaccination	Schéma vaccinal Rappels	Voie d'injection	Indications particulières (1999)	Contre-indications ou précautions particulières (au-delà des contre-indications et précautions valables pour tous vaccins[5])	Efficacité sérologique ou épidémiologique (population générale)[7]	Prise en charge Assurance maladie
				cation doit être portée par l'équipe qui suit le patient)			
Pneumocoque	1 injection	Tous les 5 ans (tous les 3 ans chez les sujets aspléniques)	SCP[2] ou IM[3]	Vaccination antipneumococcique tous les 5 ans pour les sujets appartenant à l'une des catégories suivantes : – splénectomisés – drépanocytaires homozygotes – patients atteints de syndrome néphrotique – insuffisants respiratoires – patients alcooliques avec hépatopathie chronique – insuffisants cardiaques – sujets ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque	Inefficace avant l'âge de 2 ans	> 60 %	Oui pour les sujets à risque
Varicelle	2 injections à 3 mois d'intervalle		SCP[2]	Seule indication retenue en France : enfants exposés au risque de forme grave de varicelle, présentant une hémopathie maligne ou une tumeur maligne solide ; il peut être utile de vacciner (1 seule dose) les frères et sœurs s'ils n'ont pas eu de varicelle, ainsi que le personnel de santé s'occupant de ces enfants	Dans le cas d'une chimiothérapie continue, il est conseillé de faire une fenêtre thérapeutique d'une semaine avant et après chaque injection L'administration de corticoïdes doit être remise à plus de 2 semaines après chaque injection Contre-indications : – allergie à la néomycine – aplasie médullaire ou imminence d'aplasie – traitement immunosuppressif intense – déficit de l'immunité cellulaire	Proche de 100 %	Réservé hôpital

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Vaccin	Schéma vaccinal Primo-vaccination	Schéma vaccinal Rappels	Voie d'injection	Indications particulières (1999)	Contre-indications ou précautions particulières (au-delà des contre-indications et précautions valables pour tous vaccins[5])	Efficacité sérologique ou épidémiologique (population générale)[7]	Prise en charge Assurance maladie
Rage	Prévention 4 injections à J0, J7, J21, et 1 an	Tous les 3 ans	SCP[2] ou IM[3]	Après exposition : le schéma vaccinal n'est pas le même (voir centres antirabiques)		Pas de cas de rage observés après la vaccinothérapie	Non
Fièvre jaune	1 injection	Tous les 10 ans	SCP[2] ou IM[3]	Voyageurs et surtout résidents en zone d'endémie, à partir de l'âge de 6 mois. Le vaccin doit dater d'au moins 10 jours. La vaccination contre la fièvre jaune est obligatoire en Guyane	Contre-indications habituelles des vaccins vivants La vaccination ne doit pas être effectuée chez la femme enceinte. Cependant, en cas de circonstances particulières (impossibilité de report d'un voyage dans une zone d'endémie) le bénéfice de la vaccination devra être évalué en fonction du risque par le médecin vaccinateur	Proche de 100 %	Réservé aux centres de vaccination agréés
Encéphalite japonaise	4 injections à J0, J7, J30, et n Adultes : 1 mL Enfants de 1 à 3 ans : 0,5 mL	Tous les 5 ans	SCP[2]	Vaccination envisagée seulement pour les adultes et enfants de plus de 1 an devant séjourner plusieurs semaines en zone rurale dans une région endémique, pendant la saison de transmission	Réactions d'hypersensibilité immédiate, rares mais potentiellement graves Contre-indiqué lors des 2 premiers trimestres de grossesse, et chez les sujets ayant une notion d'hypersensibilité aux composants du vaccin, ou au thimérosal	90 %	ATU
Encéphalite à tiques	3 injections, à M0, M1-3, et M12	Tous les 3 à 5 ans	SCP[2] ou IM[3]	Vaccination s'adressant aux adultes et enfants de plus de 1 an exposés au risque, en zone d'endémie : – professionnels de zones rurales notamment agriculteurs, bûcherons, forestiers et gardes-chasse – résidents ou voyageurs devant séjourner en plein air	Contre-indiqué chez les sujets allergiques à l'albumine ou au thiomersal	90 %	ATU

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Index

A

Acétylcholine, 283
Acropachie, 223
ADA, 39
ADCC, 90
Affinité, 19
Agammaglobulinémie congénitale, 411
Allèle, 30, 42
Allogreffe de moelle, 448
Allotypique, 17, 24
Alymphocytose autosomique récessive, **413**
Amyloïde, **125**
Amylose immunoglobulinique, 125
Amylose-AL, **125**, 147
Anaphylatoxine, 58, 70, 82
Anémie de Biermer, 224
Anémie hémolytique auto-immune, 318
Anergie, 75, 77
Angio-œdème, **253**, **257**
Annexine-1, **439**
Anticholinestérasique, 296
Anticoagulant circulant, 155, 318
Anticorps, 15
Anticorps anti-α-fodrine, 333
Anticorps anti-ADN, **319**
Anticorps anti-canaux calciques, 293
Anticorps anticardiolipine, 320
Anticorps anti-cellules d'îlots, **200**
Anticorps anti-cellules productrices de stéroïdes, 209
Anticorps anticentromères, 358
Anticorps anti-corticosurrénale, 209
Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, 236, **367**
Anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique (GADA), **201**
Anticorps anti-insuline, 200
Anticorps anti-JO1, 338
Anticorps anti-La, 327
Anticorps anti-membrane basale glomérulaire, 235
Anticorps antinucléaires, 239
Anticorps antinucléosomes, 319
Anticorps anti-ovaire, 194
Anticorps anti-RACh, 286
Anticorps anti-récepteur de la TSH, **228**
Anticorps antiribonucléoprotéines (anti-RNP), 319
Anticorps anti-Ro, 327
Anticorps anti-SCL-70, 358
Anticorps antisurrénale, 194
Anticorps anti-Sm, **319**
Anticorps anti-SRP, 338
Anticorps anti-SSA (ou Ro), **319**
Anticorps anti-SSB (ou La), **319**
Anticorps anti-VIII, 157
Antigène, 3, 34, 46, 49, **81**
Antigènes tumoraux, 88, 89
Antigènes viraux, 88
APECED, **211**
Apoptose, 37, 49, 76, 90, 92, 313
Apprêtage, 34
Arthus, 81
Ataxie-télangiectasie, 38, 87, **415**
Athérome, 322
Atrophie périfasciculaire, 339
Auxiliaire, 34
Avidité, 19
Avortement spontané, 320
Azathioprine, 238, 301

B

β2-glyprotéine 1, 320
B7, 24, 37, 77, 78, 91
BALT, 8
Basophile, 4
BCR, 32
Biopsie d'artère temporale, 364
Bloc neuromusculaire, **283**
Botulisme, 294
Bronchiolite oblitérante, 429
Bulle intraépidermique, 243
Bulle sous-épidermique, 243
Burkitt, 38, 88

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

C

C3Nef, 73
Calcinose, 355
Calendrier vaccinal, 467
Canaux calciques, **292**
Cancer bronchique anaplasique à petites cellules, 293
Cancer épithélial, 322
Candidose, 211
Candidose cutanéomuqueuse chronique, **415**
Castleman, 170
CD3, 32
CD4, 4, 33, 34, 36, 91, 199
CD8, 4, 33, 34, 37, 91
CD11b/CD18, 71
CD11c/CD18, 71
CD16+, 12
CD20, 93
CD21, 71
CD23, 63, 83
CD25, 63
CD28, 27, 37
CD35, 70
CD40, 36, 54
CD40L, 24, 27, 36, 38
CD45RA, 36
CD45RO, 36
CD56+, 12, 89
CD62L, 36
CD79, 23
CD95, 54
CDR3, 28, 33
Cellules de Langerhans, 264
Cellules dendritiques, 35
Cellules présentatrices de l'antigène, 76
Cellules NK, 5, 12, 49, 88, 90
CH50, 72
Chémokine, 85, 397
Chimiokine, 397
Choc toxique, 35
Ciclosporine, 173, 430
Cirrhose biliaire « primitive », 429
Classe I, 34, 35, 42
Classe II, 34, 42
Classe III, 42
CLIP, 47
Clusters de différenciation, 11
Coagulation intravasculaire disséminée, 178
Commutation de classe, 25, 27
Complément, 22, 58, **67**, 142
Complexe d'attaque membranaire, 70
Complexe gp120/gp41, 397
Concanavaline, 11
Contraception, 324
Coombs, 10
Coopération cellulaire, 36
Corticoïde, 433
Corticothérapie, 237
Costimulation, 37
Cotrimoxazole, 379
CPA, 34, 35, 76
Crossmatch, 10
Cryofibrinogène, **103**
Cryoglobuline, 319
Cryoglobulinémie, 147, 235, 327
CTLA-4, 77
Cyclophosphamide, 238, 323, **378**
Cyclosporine, 186
Cytokine, 12, **53**, 85, 92
Cytométrie en flux, 11
Cytopathie mitochondriale, 194
Cytotoxicité dépendante des anticorps, 12, 22, 25
Cytotoxique, 34

D

Défaut d'expression du récepteur 1 de l'interféron gamma, 416
Défaut en adhésine leucocytaire, 416
Déficit en adénosine déaminase, **413**
Déficit en HLA, **414**
Déficit en IgA, 452
Déficit en purine nucléoside phosphorylase, **414**
Déficit génétique en TAP2, 372
Déficit héréditaire en complément, **417**
Déficit immunitaire de type commun variable, 412
Déficit immunitaire primitif, **403**
Déficit sélectif en IgA, 412
Déficit sélectif en IgG, 412
Dépôt d'immunoglobuline monoclonale, 113
Dépôt de chaîne légère, 113
Dépôt de chaîne lourde, 116
Dermatomyosite, 321, **335**
Desmogléine, 243
Desmosome, 243
Di Georges, 38
Diabète, **191**, 213, 224
Diabète du sujet noir, **194**

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

DICS, 39, 62
DIP combinés sévères, 413

E

EBV, 71
Echange plasmatique, 104, 111, 170, 171, 239
Eclampsie, 173
Eczéma de contact, **259**
Efficacité vaccinale, 479
ELISA, 9
Endocardite de Libman-Sacks, 317
Eosinophile, 4, 12, 82
Epitope spreading, 313
Epitope, 3, 19, 22
Epstein-Barr, 331
Erythème pigmenté fixe, **253**
Estomac « pastèque », 356
Exanthème maculopapuleux, **253**

F

Fab, 17, 18
Fab'2, 18
Facteur antinucléaire, 313, **319**
Facteur rhumatoïde, 319
Fas, 37, 54, 77, 90, 199, 255, 312, 416
FasL, 37, 77
Fc, 17, 22, 82
Fibrille d'ancrage, 247
Fibrose pulmonaire, 326
Fibrose rétropéritonéale, 221
FK506 (Prograft®), **430**
Foscarnet, 432

G

GALT, 8
Ganciclovir, 432
Ganglion lymphatique, 7
Gène, 30
Gène AIRE, **213**
Gène TAP2, **414**
Glomérulonéphrite, 245, 315
Glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse, 236
Glomérulonéphrite rapidement progressive, **233**
Glomérulonéphrites extracapillaires pauci-immunes, **236**
Glomérulopathie fibrillaire, **119**
Glomérulopathie immunotactoïde, **119**
GM-CSF, 85
Gougerot-Sjögren, 245, 320
Granulocyte, 4
Granulomatose septique chronique, 416
Granulomatose septique familiale, 458
Granzyme, 37
Greffe de moelle allogénique, 419
Greffe de moelle autologue, 132
Greffe de thymus, 420
Greffon contre l'hôte, 12
Guillain-Barré, 451
GVH aiguë, 428
GVH chronique, 353, 429
GVH post-transfusionnelle, 425
GVL, 88

H

Haplotype, 30, 42
Haptène, 22, 85
Hashimoto, 224
Heat-shock protein HSP 90, 435
Helper, 34
Hémidesmosome, 247
Hémochromatose, 194
Hémophagocytose, **175**
Hépatite chronique liée au virus B, 456
Hépatite chronique liée au virus C, 457
Hépatite C, 331
HHV-8, 151
Histamine, 82
Histiocytose, 175
Histocompatibilité, **41**
HLA, 41
HLA de classe I, 43
HLA de classe II, 45
HLA-B27, 50
HLA-B51, 382
HLA-DM, 42, 47
HLA-DO, 42
HLA-E, 50
HTLV-1, 344
Hybridome, 10
Hyperferritinémie, 178
Hypergammaglobulinémie, 318, 327
Hypermutation, 27, 29, 33
Hyperplasie lymphoïde T, 328
Hypertension artérielle pulmonaire, 356
Hypertriglycéridémie, 178
Hyperviscosité, **101**

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hypocomplémentémie, 319
Hypoparathyroïdie, 211
Hyposplénisme, 211

I

Idiotype, 24
IFNα, 64
IFNβ, 64
IFNγ, 36, 38, 58, 85, 91
IgA, 20, 68
IgD, 20, 23, 79
IgE, 21, 81, 82, 83, 84
IgG, 19
IgM, 19, 23, 37, 67, 78
Ig IV, 159, 419, **445**
IL-1, 57, 60, 62, 82, 85
IL-2, 39, 57, 58, 62, 64, 91, 141, 222
IL-3, 85
IL-4, 36, 38, 57, 58, 61, 62, 65, 82
IL-5, 36, 38, 58, 82
IL-6, 58, 60, 62, 91
IL-7, 39, 57, 62
IL-9, 57, 62
IL-10, 58, 61, 65, 78, 91
IL-12, 38
IL-13, 58, 61
IL-15, 39, 62
Ilots de Langerhans, **191**
Immunofluorescence, 314
Immunogène, **3**
Immunoglobuline, **15**
Immunoglobuline sérique monoclonale, 140
Immunoglobuline G intraveineuse (IgG IV), 301
Insuffisance surrénale, **207**
Insuline, **191**
Insulinodépendant, **191**
Insulinothérapie prophylactique, 204
Interféron alpha, 111, 222, **455**
Interféron β, 222, **458**
Interféron γ, 420, **458**
Intradermoréaction, 10
Iode, 229
Isotype, 17
ITAM, 32

J

Jaccoud, 326
Jak, 56, 63

K

Kaposi, 38, 88
Kawasaki, 35
Kératinocyte, 264, **273**, 311
Kératoconjonctivite, 325
Kupfer, 35

L

Langherans, 35
Lck, 33
Leucotriène, 142
Lipocortine-1, **439**
Lipopolysaccharide, 68
Livedo, 320
Locus, 30
Lupus, 235, 245
Lupus discoïde, 314
Lupus érythémateux systémique, 158, 182, **309**
Lupus induit, 321
Lupus néonatal, 321
Lupus subaigu, 314
Lymphocyte B, 286
Lymphocyte T, 265, 271
Lymphocyte B mémoire, 28
Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale, 176
Lymphome, 218, 322, 328
Lymphome de type MALT, 329
Lymphome non hodgkinien, 182
Lymphopénie, 318, 327
Lymphopénie CD4 idiopathique, **414**
Lymphopénie CD7, **414**

M

Macroglossie, 131
Macrophage, 35
Maladie cœliaque, 193
Maladie d'Addison, 193, **207**, 211
Maladie de Basedow, 193, **223**, 245
Maladie de Behçet, **381**
Maladie de Biermer, 193, 327
Maladie de Bruton, 411
Maladie de Castleman, **149**, 150
Maladie de Chediak-Higashi, 182, 416
Maladie de Graves, **223**
Maladie de Hashimoto, 211
Maladie de Horton, 131, **361**
Maladie de Rosaï-Dorfman, 176
Maladie de Still, 182

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Maladie de Willebrand, 155
Maladie des éleveurs d'oiseaux, 81
Maladie sérique, 81
MALT, 8
Mastocyte, 82, 268
Mégacapillaire, 355
Mémoire, 36
Méningite aseptique, 453
Méthotrexate, 238, 324
Microangiopathie thrombotique, **167**
Microchimérisme, 353
Micropolyangéite, 235
Mitomycine C, 173
MODY, 194
Monoclonal, 29
Myasthénie, 245, **285**, 429
Myasthénie néonatale, **289**
Myasthénie oculaire, 288
Myasthénie séronégative, 288
Mycophénolate (Cellcept®), 430
Myélome, 115, 127, 150
Myéloperoxydase, 368
Myosite à inclusion, **335**
Myxœdème prétibial, 223

N

Naïf, 36
Nécrolyse épidermique toxique, **253**
Nef, 50
Neuropeptide, 268
Neutrophile, 4
NF-κB, 32
Nicotinamide, 204
NK, 182
NO, 85
Nuclear factor-kappa B (NF-kB), 436
Nucléosome, 311

O

Œdème angioneurotique héréditaire, 418
Organe lymphoïde, 5

P

Pancréatite chronique, 194
Papules de Gottron, 337
PATCH-test, 9
Pemphigoïde bulleuse, 246, **247**
Pemphigus médicamenteux, 244
Pemphigus paranéoplasique, 244
Pemphigus superficiel, 243
Pemphigus vulgaire, 243
Peptide, 34
Perforine, 37, 183, 199
Perte fœtale tardive, 320
Phage-display, 10
Phénomène de Raynaud, 317
Phénotype T, 182
Phénotype Th1, 199
Photosensibilité, 311
Phytohémagglutine, 11
Pièce sécrétoire, 20
Placenta, 22
Plaquettes, 82
Plasmaphérèse, 301
Plasmocyte, 4, 28
Pneumatose intestinale, 356
Pneumocystose, 379
POEMS, **148**, 170
Pokeweed, 11
Polyangéite microscopique, **376**
Polyarthrite, 326
Polyarthrite rhumatoïde, 224, 245, 321, 328
Polyclonal, 29
Polyendocrinopathie, 227
Polyendocrinopathie auto-immune, 193, **210**
Polyendocrinopathie de type I, **211**
Polymorphisme, 42
Polymyosite, **335**, 429
Polynucléaire, 4
Polyradiculonévrite aiguë, 451
Poumon de fermier, 81
Prednisone, 300, 323
PRICK-test, 9
Prostacycline, 111
Protéasome, 34
Protéinase 3, 368
Protéine microbienne du choc thermique, 381
Protéine du lait de vache, 203
Pseudo-obstruction, 355
Pseudolymphome, 329
Pseudoparalysie périodique hypokaliémique, 223
Pseudopolyarthrite rhizomélique, 363
Psoriasis, **271**
Purpura hyperglobulinémique de Waldenström, 326
Purpura rhumatoïde, 236
Purpura thrombopénique idiopathique, 224, 448

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Purpura thrombotique thrombocytopénique, **167**

R

RAG-1, 25
RAG-2, 25
Rat *Bio Breeding* (BB), **196**
Rate, 7
Réaction chronique du greffon contre l'hôte, 331
Réaction du greffon contre l'hôte, **425**
Réarrangement génique, 25
Récepteur aux glucocorticoïdes, 435
Récepteur de la TSH, 218
Récepteur des cellules B, 23
Récepteur pour fragment Fc, 22
Récepteurs KIR/KAR, 49, 255
Recombinase, 25
Réponse primaire, 27
Restriction, 31, 34
Rétrovirus, 331
RFc, 25
RIA, 9
Rouge Congo, 131
Rubéole congénitale, 199

S

SAP, 126
Schizocyte, 168
SCID, 39
Sclérodermie, 321, **351**
Segment, 30
Sérum antilymphocytaire, 430
Sialadénite lymphoplasmocytaire, 326
Sida, 38, 88, **395**
Souris *non obese diabetic* (NOD), **196**
Souris *gld*, 312
Souris *lpr*, 312
STAT, 56
Stiff-man syndrome, 213
Superantigène, 35
Superfamille des immunoglobulines, 32, 43, 54
Suppresseur, 34
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteux, **253**
Syndrome de Budd-Chiari, 383
Syndrome de Canale-Smith, **416**
Syndrome de Di-George, **414**
Syndrome de Goodpasture, **238**
Syndrome de Gougerot-Sjögren, **325**
Syndrome de Griscelli, 182
Syndrome de Hughes-Stovin, 383
Syndrome de Job ou de Buckley, **415**
Syndrome de Kawasaki, 450
Syndrome de Purtilo, **415**
Syndrome de Raynaud, 107, **354**
Syndrome de Reynolds, 356
Syndrome de Sharp, 320
Syndrome de Stevens-Johnson, **253**
Syndrome de Wiskott-Aldrich, **415**
Syndrome des antiphospholipides, 316, 317, **320**
Syndrome des antisynthétases, 336
Syndrome du canal carpien, 131
Syndrome hémolytique et urémique, **167**
Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X, **181**
Syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton, **291**
Syndrome myasthénique congénital, 294
Syndrome myasthénique toxique et iatrogène, 294
Syndrome sec, 325, 429
Syndrome « CREST », 354

T

T cytotoxiques, 37
T_H0, 36, 58, 78
T_H1, 36, 37, 58, 61, 78, 91
T_H2, 36, 58, 61, 78, 82, 91
TAP, 34, 38, 42, 46
TCR, 31, 75
TCRγδ, 33
Télangiectasie, 355
Terminal deoxynucleotidyl transferase, 28
Test de Shirmer, 325
TGFβ, 57, 61
Thérapie antirétrovirale, **400**
Thérapie cellulaire, 420
Thrombopénie, 318
Thrombophlébite cérébrale, 382
Thrombose, 317
Thymectomie, 300
Thymome, **287**
Thymus, 75, 286
Thyroglobuline, 218
Thyroïdite aiguë, **221**
Thyroïdite atrophique, **220**
Thyroïdite de De Quervain, **220**
Thyroïdite de Hashimoto, 193, **217**
Thyroïdite de Riedel, **221**

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Thyroïdite du post-partum, **218**
Thyroïdite iatrogène, **222**
Thyroïdite silencieuse, **219**
Thyroperoxydase, 218
Ticlopidine, 173
TNF, 60
TNFα, 64, 78, 82, 85
TNFβ, 58, 85
Tolérance immunitaire, **75**
Toxoplasmose, 344
Transplantation rénale, 122
Tuberculine, 10, 85
Typage HLA, 50

U

Ubiquitine, 341
Urticaire, **253**, **257**
Uvéite, 382

V

Vaccination, **463**
Valaciclovir, 432
Vascularite, 105, 317
Vascularite médicamenteuse, 370
VEGF, 151
Vérotoxine, 168
Vespertilio, 314
VIH, 181
Virus de l'hépatite C, 122
Virus de l'immunodéficience humaine, 395
Vitiligo, 193, 211, 224

W

Wegener, 235
Willebrand, **162**, 167
Wiskott-Aldrich, 87

X

Xérophtalmie, 325
Xérostomie, 325

Z

ZAP70, 32

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Composition, mise en pages : Le vent se lève...
Achevé d'imprimer en novembre 2001
sur les presses de la Sagim à Courtry (77)

Dépôt légal : novembre 2001
Numéro d'impression : 5467

Copyrighted material

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

Hidden page

Telechargez plus de livres medicaux gratuits sur : www.doc-dz.com

INTER MED

COLLECTION DIRIGÉE PAR OLIVIER BLÉTRY

Les auteurs se sont attachés à présenter les faits établis en immunologie fondamentale, en les articulant secondairement avec les maladies rencontrées en immunologie clinique.
Pour certaines spécialités (ex. : endocrinologie, dermatologie), la physiopathologie a été volontairement hypertrophiée pour insister, dans la description de certaines pathologies, sur les données spécifiquement immunologiques. Cet ouvrage couvre le programme du concours et de l'internat. De plus les auteurs ont approfondi certains thèmes, qu'il s'agisse de maladies rares mais exemplaires ou que l'actualité a mis en avant.

ISBN 2-7040-1080-3

Création graphique agence D. line - Paris

Copyrighted material